



Уральский  
федеральный  
университет

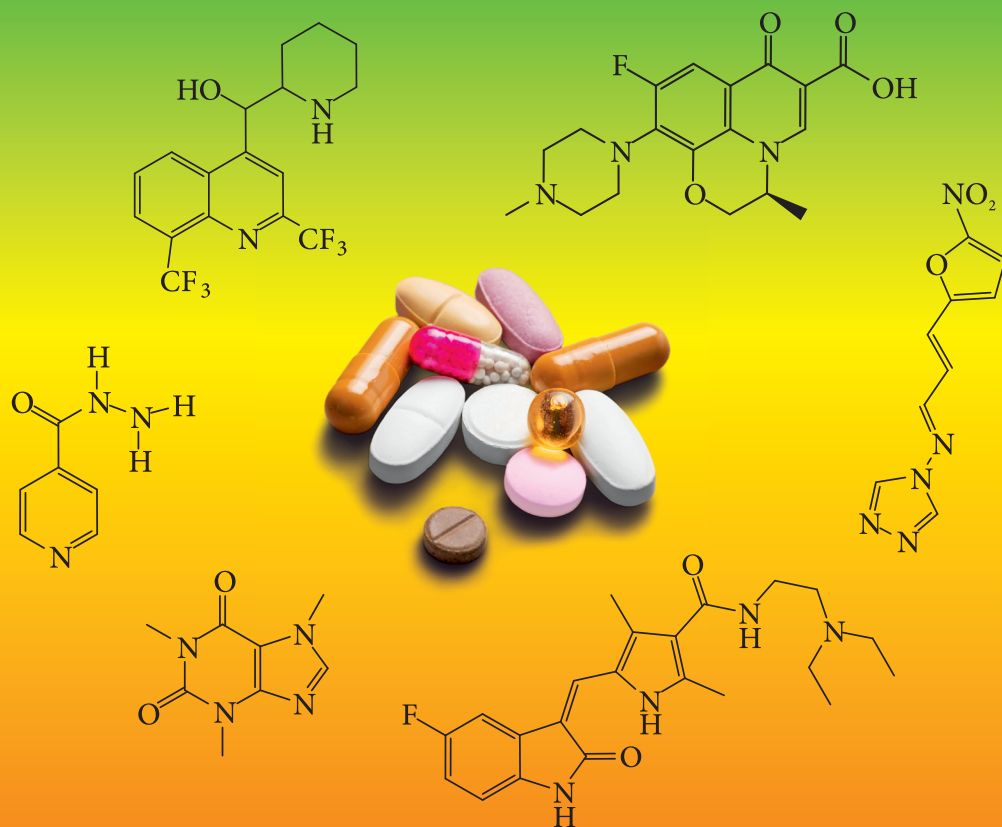
имени первого Президента  
России Б.Н. Ельцина

Химико-  
технологический  
институт

Э. В. НОСОВА

# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Учебное пособие





МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА

Э. В. Носова

# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Учебное пособие

Рекомендовано  
методическим советом Уральского федерального университета  
в качестве учебного пособия для студентов вуза,  
обучающихся по направлению подготовки  
18.03.01 «Химическая технология»

Екатеринбург  
Издательство Уральского университета  
2019

УДК 547.7(075.8)

ББК 24.2я73-1

Н845

Рецензенты:

кафедра фармации и фармакологии

Пермского государственного национального исследовательского университета  
(и. о. заведующего кафедрой доктор медицинских наук, профессор В. П. Котеков;  
профессор кафедры доктор химических наук, доцент В. А. Глушков);  
Г. Н. Липунова, доктор химических наук, профессор  
(Институт органического синтеза УрО РАН)

**Носова, Э. В.**

Н845 Биологически активные вещества гетероциклической природы : учеб. пособие / Э. В. Носова ; М-во науки и высш. образования Рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2019. — 144 с.

ISBN 978-5-7996-2553-5

В учебном пособии представлены биологически активные гетероциклические соединения природного и синтетического происхождения, описаны подходы к синтезу лекарственных препаратов гетероциклической природы.

Предназначено студентам, обучающимся по программе бакалавриата «Химическая технология фармацевтических и косметических средств», для самостоятельной работы в ходе изучения курса «Химия биологически активных веществ и химфармпрепаратов», магистрантам, изучающим курс «Химия гетероциклических соединений», а также аспирантам для подготовки к экзамену по органической химии.

УДК 547.7(075.8)

ББК 24.2я73-1

ISBN 978-5-7996-2553-5

© Уральский федеральный университет, 2019

## ОТ АВТОРА

Огромное число гетероциклических производных различных классов применяется в качестве синтетических лекарственных средств. Широкий ряд антибактериальных, противовирусных, противоопухолевых, гиполипидемических и других агентов имеют гетероциклическую природу. Некоторые гетероциклические лекарственные средства (фурацилин, левофлоксацин, хлорохин и др.) были рассмотрены в учебном пособии, предназначенном для студентов второго курса бакалавриата, обучающихся по специальности «Биотехнология»<sup>1</sup>. Студентам четвертого курса, обучающимся по специальности «Химическая технология фармацевтических и косметических средств», а также магистрантам, обучающимся по специальности «Медицинская химия», для освоения курсов «Химия биологически активных веществ и химфармпрепаратов» и «Химия гетероциклических соединений» соответственно требуются более глубокие знания о лекарственных препаратах гетероциклической природы, об областях их применения и о важнейших методах синтеза.

К сожалению, в рамках одного пособия невозможно рассмотреть все важные препараты, представленные на фармацевтическом рынке, и проанализировать несколько методов получения каждого лекарственного средства. Ежедневно публикуются в международных журналах и патентуются усовершенствованные способы синтеза различных биологически активных веществ.

---

<sup>1</sup> См.: Носова Э. В. Химия гетероциклических биологически активных веществ. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2014. 204 с.

В этом учебном пособии основное внимание уделено гетероароматическим биологически активным соединениям, но в некоторых разделах упоминаются и важные полностью или частично гидрированные производные.

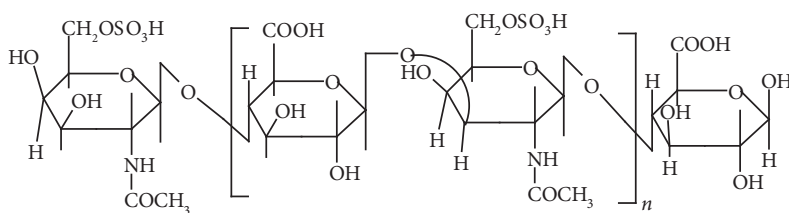
Усвоение студентами представленного в данном пособии материала требует использования ими знаний, полученных при изучении курсов «Органическая химия», «Тонкий органический синтез» и «Химия гетероциклических соединений». Цель пособия — помочь студентам овладеть принципиальными способами построения молекул важных лекарственных средств гетероциклической природы, а также расширить кругозор будущих бакалавров и магистров в области и давно существующих, и относительно новых лекарственных препаратов различного назначения.

# ВВЕДЕНИЕ

Значительную долю биологически активных веществ составляют гетероциклические соединения. Гетероциклы играют важнейшую роль в процессах жизнедеятельности. Они входят в состав нуклеиновых кислот, углеводов и т. п. Кроме того, большинство веществ, используемых в качестве лекарственных средств, имеют гетероциклическую природу.

К природным соединениям, содержащим гетероциклы, относятся углеводы, нуклеиновые кислоты, алкалоиды, антибиотики и коферменты.

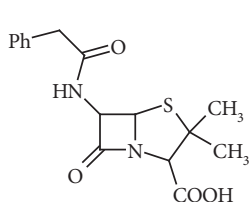
Основу углеводов составляют пиранозные либо фуранозные циклы. Например, хондроитинсульфат — неперенная составляющая хряща, костной ткани, сухожилий, сердечных клапанов и других подобных тканей животных и человека — имеет следующую структуру:



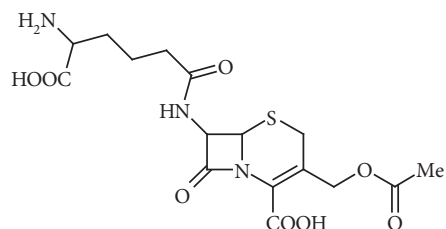
Нуклеиновые кислоты играют главную роль в передаче генетической информации и в управлении процессом биосинтеза белка. Они содержат в своем составе азотистые основания, которые являются производными ароматических гетероциклических соединений — пиримидина и пурина.

Гетероциклическую природу имеют и *алкалоиды*. Главные структурные классы алкалоидов включают пиридиновые, пиперидиновые, тропановые, хинолиновые, изохинолиновые, индольные, имидазольные, стероидные, ди-терпеноидные и пуриновые основания.

Молекула *антибиотика* пенициллина представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из пятичленного тиазолидинового ядра и четырехчленного азетидинового, причем четырехчленное ядро имеет структуру  $\beta$ -лактама. Второе семейство  $\beta$ -лактамных антибиотиков — цефалоспорины, содержащие частично гидрированный шестичленный 1,3-тиазиновый цикл.

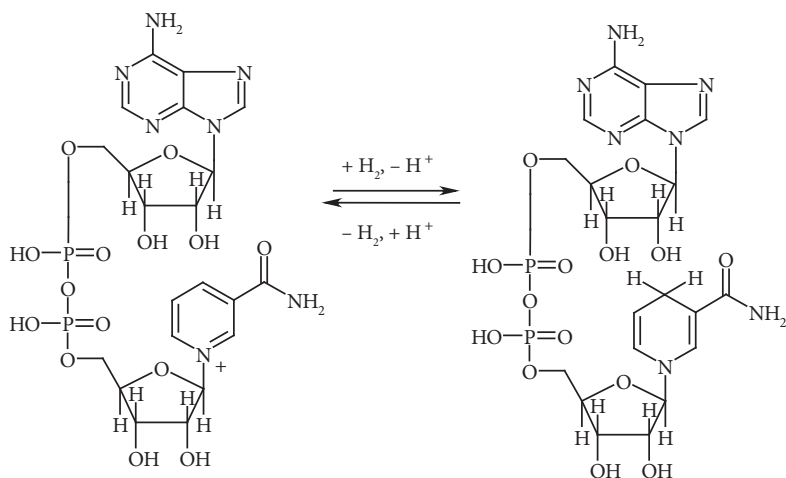


пенициллин G



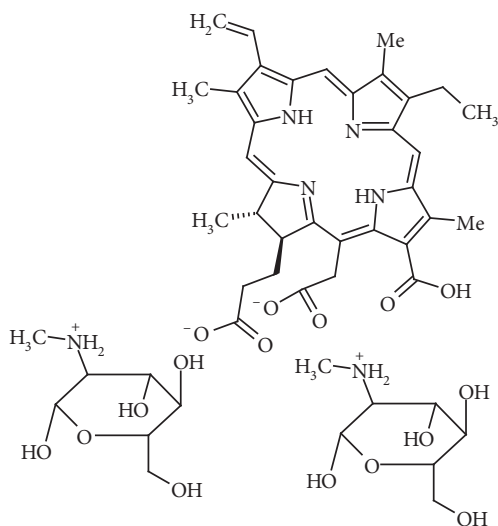
цефалоспорин C

Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) — *кофермент* большинства оксидоредуктаз (ферментов, ускоряющих реакции окисления-восстановления).



*Порфирины* — макрогетероциклы, составляющие основу гема и хлорофилла. Фотодитазин является фотосенсибилизатором второго поколения, предназначенным для флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей.





фотодитазин

Для дизайна новых лекарственных препаратов применяются такие стратегии<sup>2</sup>, как:

- химическая модификация структуры известных синтетических и природных лекарственных веществ (например, полусинтетических  $\beta$ -лактамных антибиотиков);
- введение фармакофорной группы известного лекарственного соединения в молекулу нового вещества (например, фрагмента азотистого иприта в структуру противоопухолевого препарата сарколизин);
- молекулярное моделирование (производные 4-арилпиперидинового ряда, оказывающие выраженное наркотическое действие, как аналоги морфина);
- синтез пролекарств химически модифицированных форм лекарственных средств (эфир, соль, соль эфира и т. д.), которые в биосредах в результате метаболических процессов превращаются в само лекарственное средство;
- создание антиметаболитов — синтетических веществ, структурно близких к какому-либо естественному метаболиту организма человека.

Знания о биомиметизме позволяют осуществлять направленный дизайн лекарственных препаратов. Существует три основных типа молекул — мишеней действия лекарств: липиды, нуклеиновые кислоты и белки. Подавляющее большинство клинически используемых лекарств действует на белки, меньшее количество — на нуклеиновые кислоты, и только единичные препараты — на липиды.

<sup>2</sup> См.: Зефирова О. Н., Зефиров Н. С. Медицинская химия (medicinal chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2, Химия. 2000. Т. 41, № 2. С. 103–108.

Основными белковыми молекулами — мишенями действия лекарств являются ферменты и рецепторы.

Проникновение компьютерных технологий в органическую химию привело к бурному развитию методов расчета структуры молекул (геометрии и конформаций, зарядов и карт электростатического потенциала, молекулярных орбиталей, топологических индексов и т. д.), в силу чего количественное описание структурных особенностей даже очень сложных молекул биологического уровня превратилось в рутинный инструмент химика-органика. Поэтому в 70-х гг. XX в. была создана методологическая основа для разработки и использования рациональных подходов к синтезу биологически активных веществ, что и привело к формированию медицинской химии с ее современным аппаратом.

Сегодня стратегии дизайна новых биологически активных веществ позволяют создавать эффективные лекарственные препараты антибактериального, противовирусного, противогрибкового действия, противоопухолевые, гипотензивные, противовоспалительные, противоязвенные и другие средства.

# 1. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА — ПРОИЗВОДНЫЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

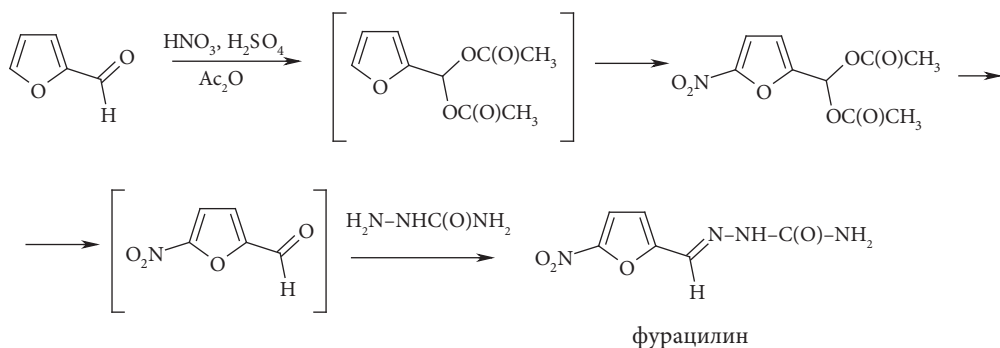
## 1.1. Производные фурана

Группа соединений нитрофуранового ряда, первым представителем которых является фурацилин, эффективна в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий (стрептококков, стафилококков, шигелл, сальмонелл и др.), а также лептоспир, трихомонад, кокцидий, лямблий и других микроорганизмов включая штаммы, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам. В небольших концентрациях такие лекарственные средства проявляют бактериостатическую активность, а при высоких концентрациях — бактерицидную. Бактериостатический эффект возникает за счет образования производными нитрофуранов комплексов с нуклеиновыми кислотами, вследствие чего нарушается ДНК возбудителя и угнетается синтез мембранных и энергетических белков бактерий. Бактерицидный эффект реализуется за счет того, что после восстановления нитрогруппы происходит связывание протонов от клеточных структур возбудителя, угнетаются ферменты цепи дыхания, ингибируется цикл Кребса, и возбудитель гибнет вследствие разрушения микробной клетки.

Общий подход к синтезу антибактериальных биологически активных веществ нитрофуранового ряда заключается во взаимодействии 5-нитрофурфурола с активной аминогруппой гидразидного или 1-аминогетерильного фрагмента.

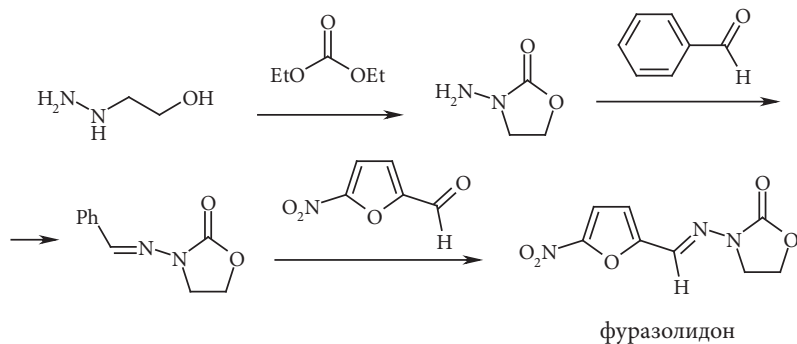
Для получения **фурацилина** — семикарбазона 5-нитрофурфурола — фурфурол нитруют азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида (за-

щищающего альдегидную группу от окисления), а затем проводят реакцию с семикарбазидом.



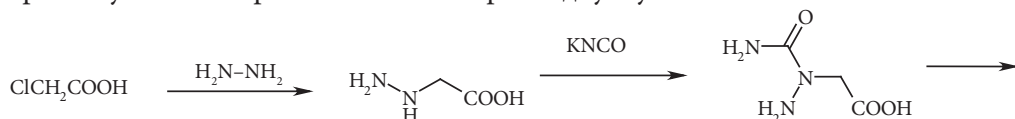
Фурацилин (Нитрофурал) применяют наружно в растворах и мазях как антисептик для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, промывания серозных и суставных полостей. Также он способствует заживлению ран и не вызывает раздражения тканей.

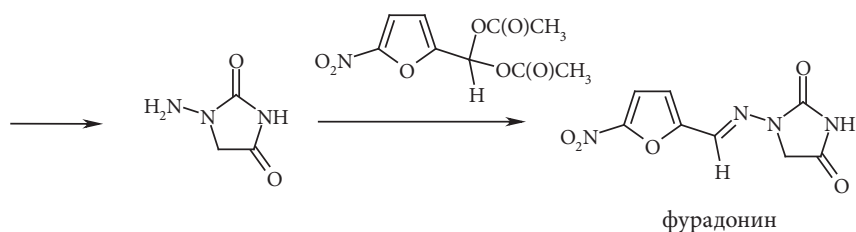
**Фуразолидон** — 3-(5-нитрофурфуриден)амино-2-оксазолидинон — синтезируют из 5-нитрофурфурола и 3-бензилиденамино-2-оксазолидона.



Применяют фуразолидон при кишечных инфекциях, заболеваниях мочеполовой системы, а также при массивных поражениях кожи для профилактики осложнений.

**Фурадонин** (Нитрофурантоин) — (E)-1-[(5-нитро-2-фуранил)метилен]амино-2,4-имидазолидиндион — получают путем реакции взаимодействия диацетилацетата 5-нитрофурфурола с 1-аминогидантоином, который, в свою очередь, синтезируют из гидразиноуксусной кислоты и цианата калия через промежуточное образование семикарбазидоуксусной кислоты.

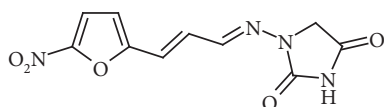




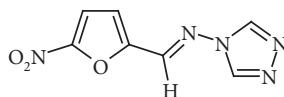
Фурадонин успешно применяется при инфекциях мочевыводящих путей.

**Фуразидин** (Фурагин) — 1-[3-(5-нитро-2-фурил)-2-пропенилиден]-2,4-имидазолидиндион — используют при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит), инфекциях женских половых органов, для профилактики инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации.

**Фуразонал** — 1-(5-нитро-2-фуруриленамино)-1,3,4-триазол, — который можно синтезировать из 5-нитрофурфурола и 1-амино-1,3,4-триазола, применяют при бактериальной дизентерии.

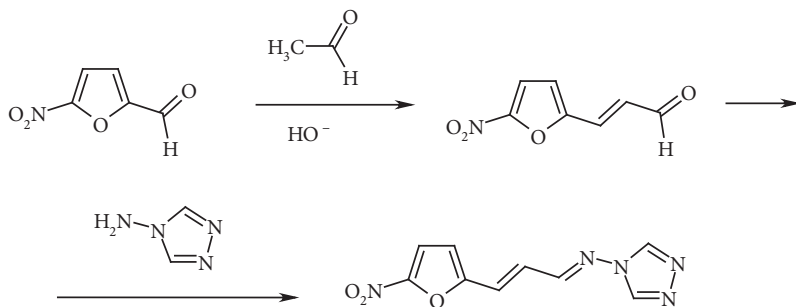


фуразидин



фуразонал

**Фуракрилин** — 1-(5-нитрофурилакрилиденамино)-1,3,4-триазол, — представляющий собой виниллог фуразонала, синтезируют путем взаимодействия 5-нитрофурилакролеина с 4Н-4-амино-1,2,4-триазолом.

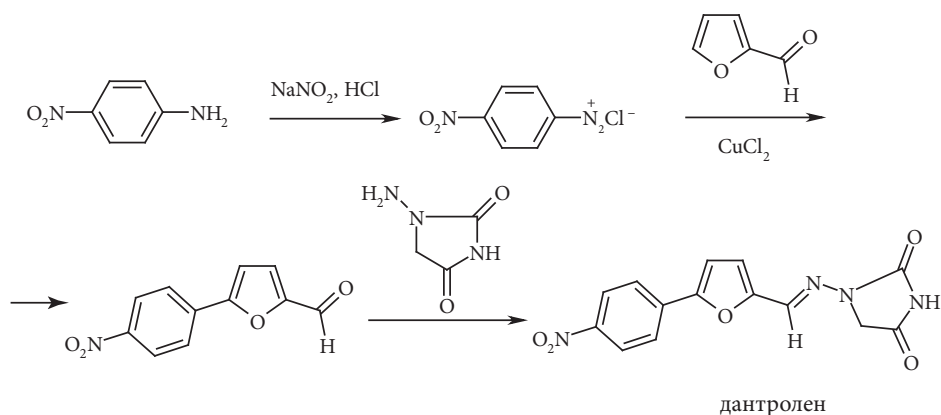


фуракрилин

Используют фуракрилин в хирургической практике для обработки ран в некротической стадии.

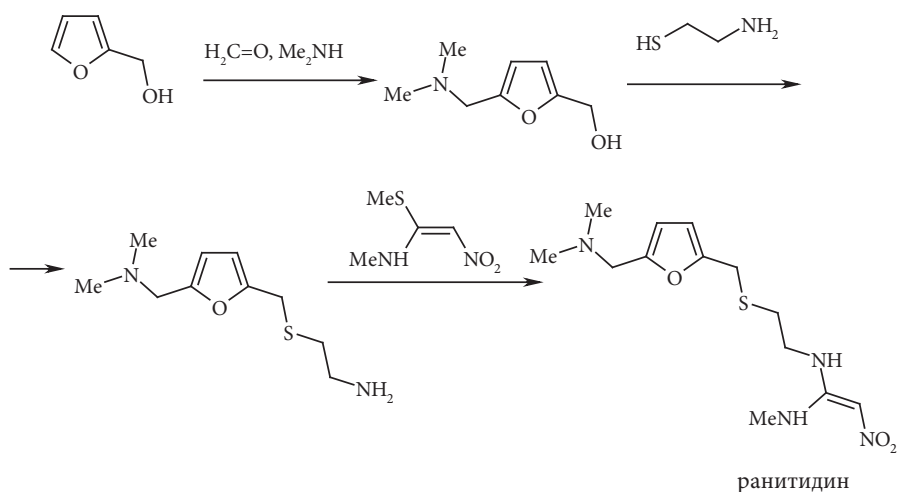
**Дантролен** — 1-[[5-(4-нитрофенил)-2-фурил]метиленамино]имидазолидин-2Н-дион — миорелаксант, механизм действия которого основан на блокаде рианодиновых рецепторов (кальциевых каналов саркоплазматиче-

ческого ретикулума миоцитов). Применяется для купирования злокачественной гипертермии.



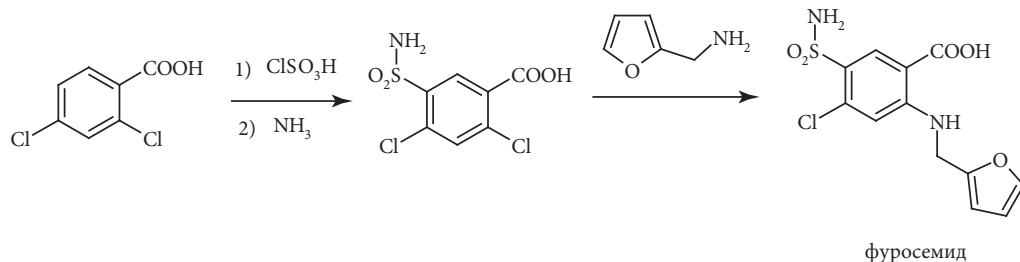
Синтезируют дантролен из фурфура: *p*-нитрофенильный фрагмент вводят в положение 5 при действии соли диазония в присутствии хлорида меди (II), на последней стадии протекает реакция альдегидной группы интермедиата с аминогиданоином.

**Ранитидин** — N-2-[5-(диметиламино)метилфурфурил]тиоэтил-N'-метил-2-нитро-1,1-этилендиамин — представляет собой производное 5-(диаминометил)метил-фурана. Синтез осуществляется на основе фурфурилового спирта, который подвергают реакции аминометилирования. Далее проводят замещение гидроксигруппы на остаток 2-меркаптоэтиламина. На последней стадии осуществляют нуклеофильное замещение метилтиогруппы в N-метил-1-метилсульфанил-2-нитроэтенамине.

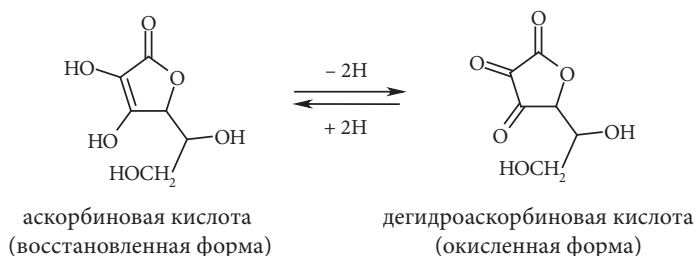


Применяют ранитидин как эффективное противоязвенное средство. Он конкурентно и обратимо блокирует гистаминовые  $H_2$ -рецепторы париетальных клеток слизистой оболочки желудка.

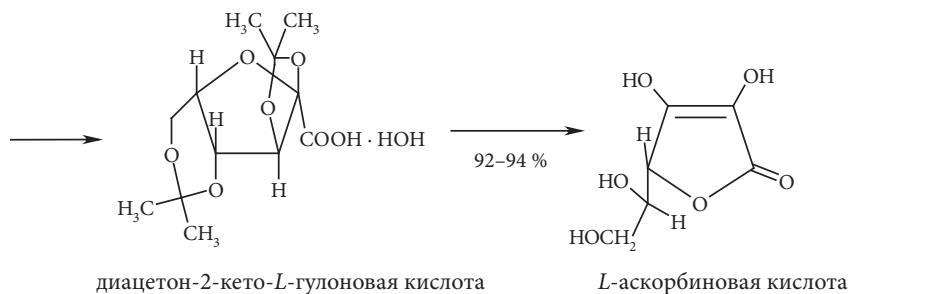
**Фуросемид** — 4-хлор-N-фурфурил-5-сульфамойлантраниловая кислота — вызывает быстро наступающий, сильный и кратковременный диурез. Схема синтеза фуросемида достаточно простая и включает сульфохлорирование 2,4-дихлорбензойной кислоты и последующее нуклеофильное замещение атома хлора на аминогруппу. Образовавшуюся 5-аминсульфонил-4,6-дихлорбензойную кислоту подвергают действию фурфуриламина.



**Аскорбиновая кислота** (витамин С) —  $\gamma$ -лактон 2,3-дегидро-*L*-гулоновой кислоты — необходима для нормального функционирования соединительной и костной ткани. Является антиоксидантом, участвует в гидроксировании пролина и лизина (при образовании коллагена), выполняет функции кофермента в составе фермента тиюглоксидазы. При участии витамина С происходит транспорт железа и его включение в состав ферритина тканей.



В промышленности аскорбиновую кислоту получают из *D*-глюкозы. Сначала *D*-глюкозу превращают в *D*-сорбит методом каталитического восстановления водородом. Затем осуществляют глубинное аэробное окисление *D*-сорбита уксусно-кислыми бактериями, в результате чего образуется *L*-сорбоза ( $\alpha$ -*L*-сорбопираноза). Далее получают диацетон-*L*-сорбозу из *L*-сорбозы путем ее ацетонирования, гидрат диацетон-2-кето-*L*-гулоновой кислоты синтезируют окислением диацетон-*L*-сорбозы. Наконец, гидрат диацетон-2-кето-*L*-гулоновой кислоты подвергается деацетонированию, этерификации, енолизации и лактонизации с образованием *L*-аскорбиновой кислоты.



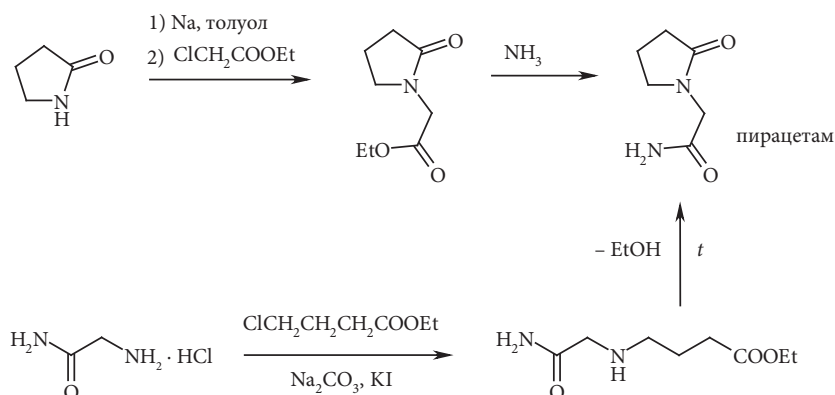
Суммарный выход в синтезе аскорбиновой кислоты из глюкозы составляет до 54 %.

## 1.2. Производные пиррола

**Пирацетам** (Ноотропил, Миокалм, Динаген) — 2-оксо-1-пирролидинил-ацетамид, или амид (2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты,— ноотропное биологически активное вещество, используемое для улучшения обменных процессов в коре головного мозга.

Один из методов получения пиррацетама заключается в алкилировании натриевой соли пирролидона-2 этиловым эфиром хлоруксусной кислоты с последующим превращением сложноэфирной группы в амидную. Другой метод основан на циклоконденсации гидрохлорида глицинамида с этиловым эфиром 4-хлормасляной кислоты.

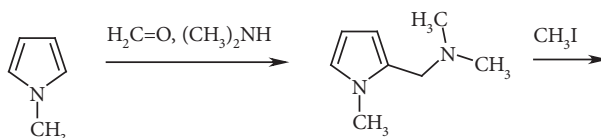


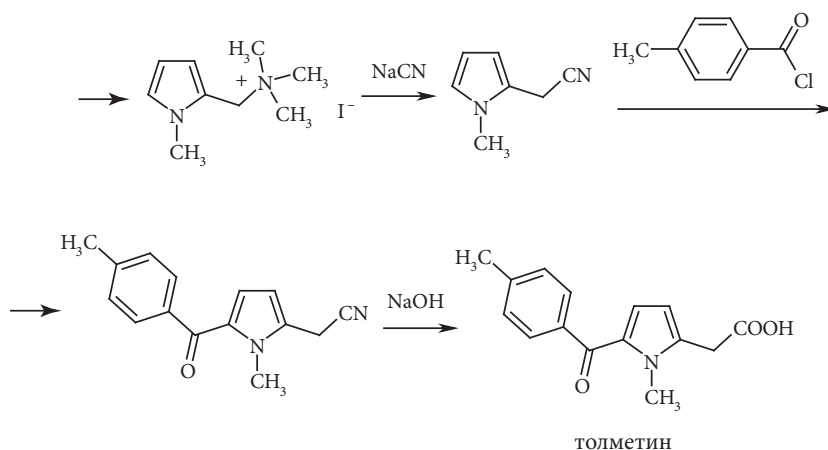


Применяется пирацетам в неврологической, психиатрической и наркологической практике. В результате действия этого биологически активного вещества повышается концентрация АТФ в мозговой ткани, усиливается биосинтез рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов, стимулируются гликолитические процессы. Может использоваться для улучшения памяти и замедления старения мозга.

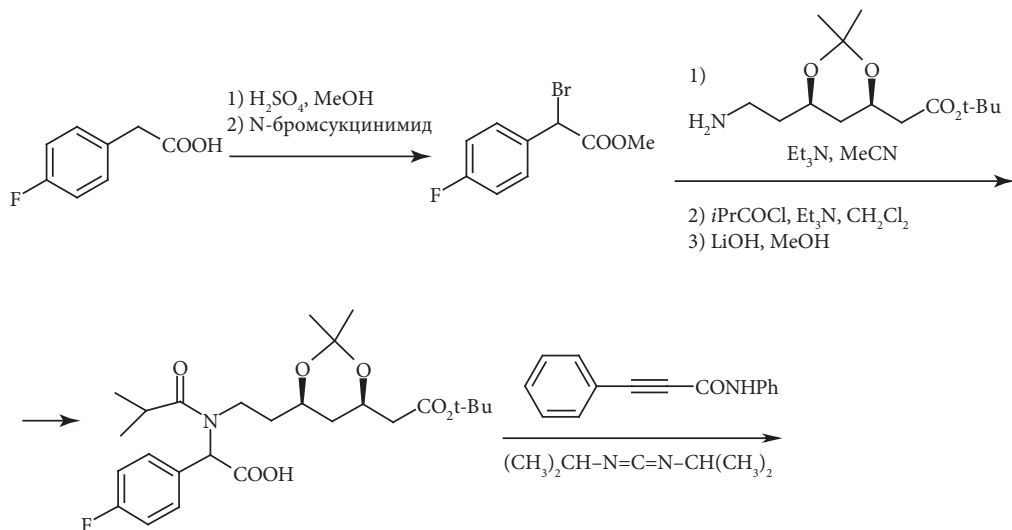
**Толметин** — 1-метил-5-(*n*-толил)пиррол-2-уксусная кислота — нестероидное противовоспалительное биологически активное вещество, оказывающее также анальгезирующее, жаропонижающее и десенсибилизирующее действие. Подавляет провоспалительные факторы, экссудативную и пролиферативную фазы воспаления; снижает агрегацию тромбоцитов; нарушает метаболизм арахидоновой кислоты.

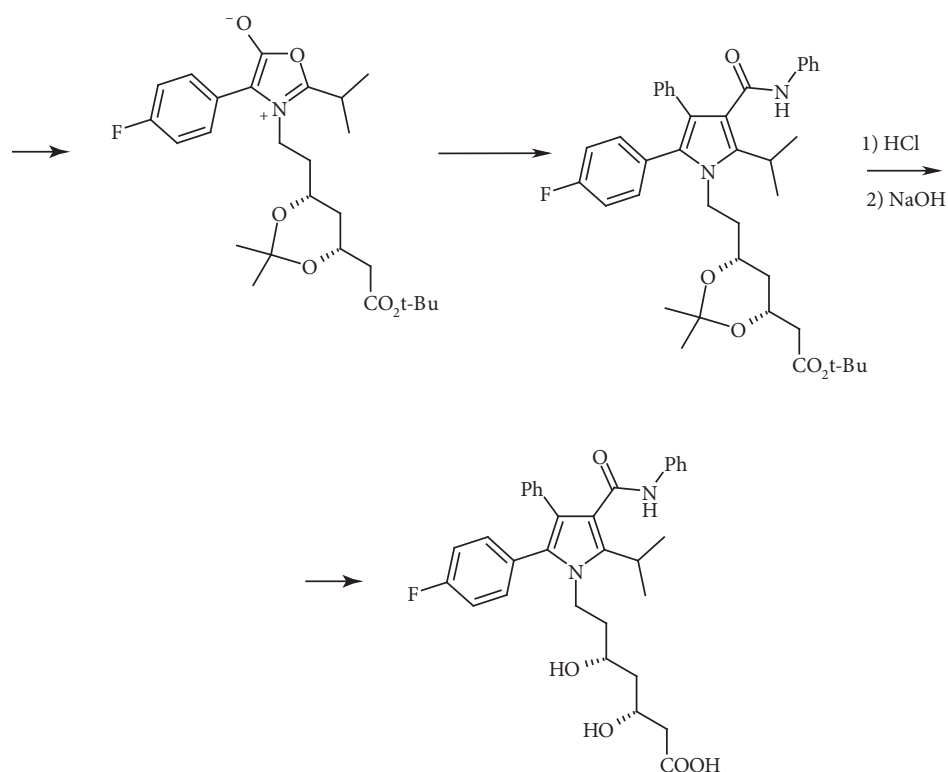
Синтезируют толметин из 1-метилпиррола, который подвергается аминометилированию при действии формальдегида и диметиламина с образованием 2-диметиламинометил-1-метилиндола. Далее осуществляют метилирование йодистым метилом. Полученная четвертичная соль реагирует с цианидом натрия, в результате чего происходит замещение триметиламина на цианогруппу, и 1-метилпиррол-2-ацетонитрил ацилируют по свободному  $\alpha$ -положению действием 4-метилбензоилхлорида в присутствии хлорида алюминия. Образовавшийся 1-метил-5-(*n*-толил)пиррол-2-ацетонитрил подвергают щелочному гидролизу до молекулы толметина.



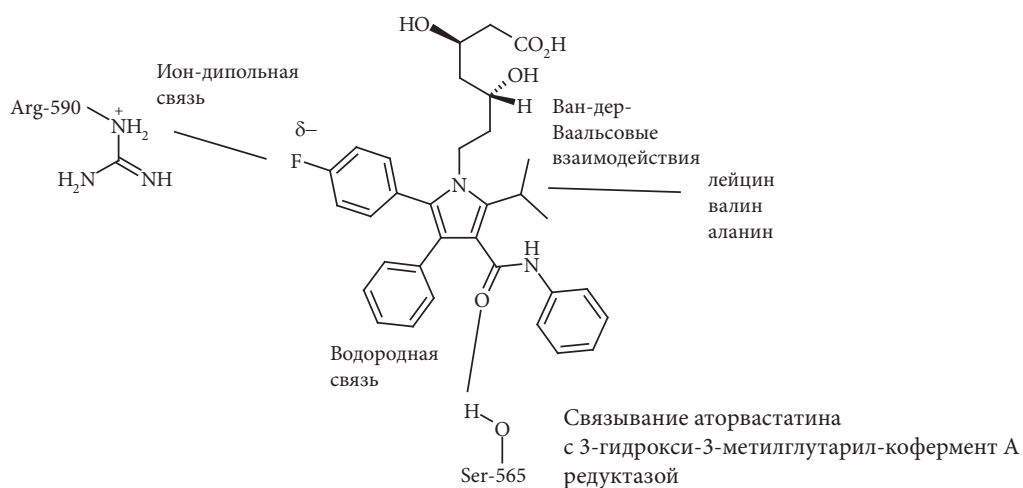


**Аторвастатин** (Торвакард) —  $R(R^*R^*)$ -2-(4-фторфенил)- $\beta,\Delta$ -дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1H-пиррол-1-гептановая кислота — гиполипидемическое биологически активное вещество III поколения. Синтезируют аторвастатин на основе 4-фторфенилуксусной кислоты, которую сначала превращают в  $\alpha$ -бромэфир. Далее проводят конденсацию с хиральным амином, ацилирование изобутирилхлоридом и гидролиз метоксикарбонильной группы. Затем осуществляют реакцию циклоприсоединения с производным алкина в присутствии 1,3-диизопропилкарбодиимида и, наконец, удаление защиты.

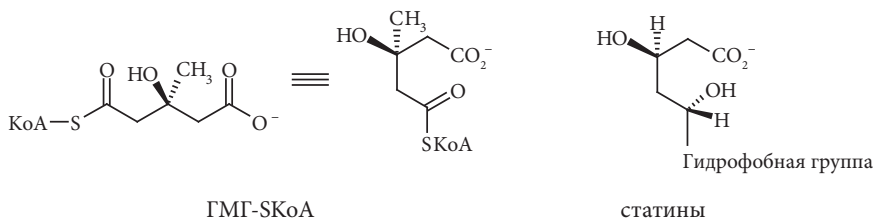




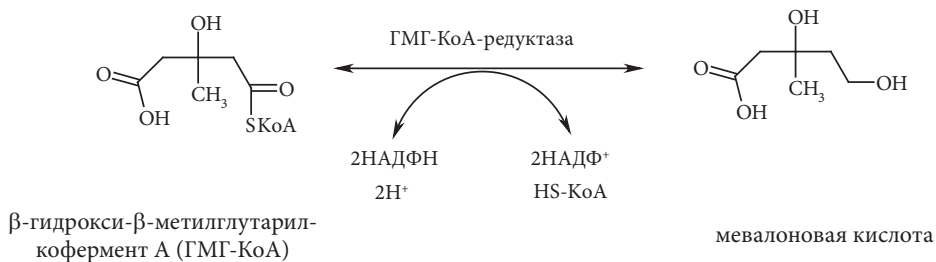
Аторвастатин представляет собой селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы — фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А в мевалоновую кислоту, являющуюся предшественником стеролов, в том числе холестерина.



Следует отметить, что статины имеют структурное сходство с 3-гидрокси-3-метилглутарил-коферментом А (ГМГ-SKoA):



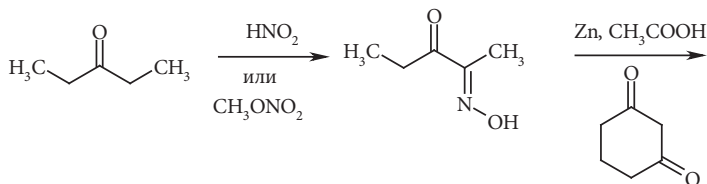
Для блокирования синтеза холестерина (и, как следствие, понижения уровня холестерина в крови) было выбрано ингибирование лимитирующей стадии синтеза холестерина — превращение  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-кофермента А в мевалоновую кислоту, протекающее при катализе соответствующей редуктазой.

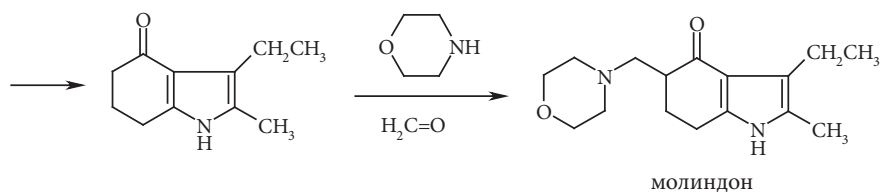


**Молиндон** — 3-этил-6,7-дигидро-2-метил-5-(морфолинометил)индол-4-(5Н)-он — антипсихотик, применяемый в терапии шизофрении.

Синтез молиндона включает следующие стадии:

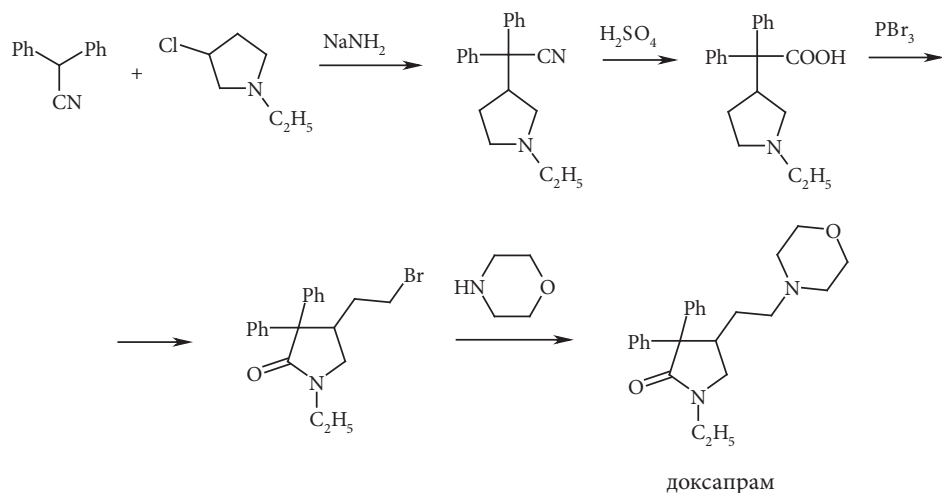
- нитрозирование диэтилкетона азотистой кислотой или метилнитритом;
- восстановление нитрозосоединения цинком в уксусной кислоте до 2-аминодиэтилкетона;
- конденсация аминокарбонильного соединения (которое не выделяют) с 1,3-циклогександионом;
- аминотилирование 3-этил-2-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндол-4-она действием морфолина и формальдегида.



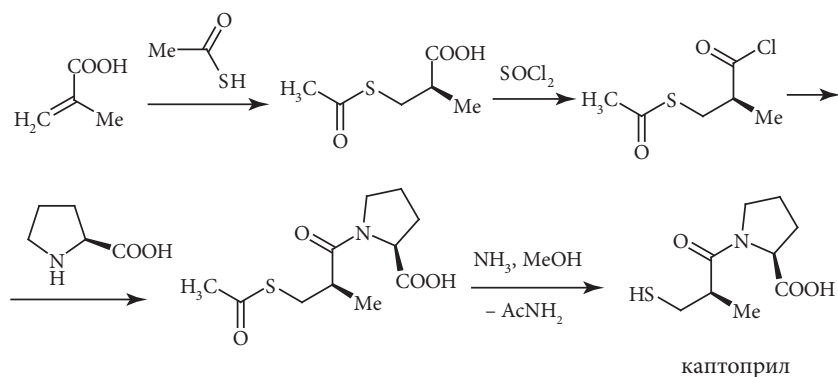


**Доксапрам** — 1-этил-4-(морфолиноэтил)-3,3-дифенил-2-пирролидинон — дыхательный аналептик, стимулирует дыхание посредством воздействия на центральный дыхательный центр и рефлекторной стимуляции сонной артерии, аорты или периферических хеморецепторов, увеличения минутной вентиляции и общего дыхательного объема без изменения частоты дыхания.

Синтез доксапрама начинается с алкилирования дифенилацетонитрила 1-этил-3-хлорпирролидином в присутствии амида натрия. Нитрильную группу полученного (1-этил-3-пирролидинил)дифенилацетонитрила подвергают кислотному гидролизу, в результате чего образуется (1-этил-3-пирролидинил)-дифенилуксусная кислота. Взаимодействие этой кислоты с трибромидом фосфора приводит к перегруппировке с раскрытием пирролидинового цикла и замыканием пирролидинового цикла. Последняя стадия представляет собой нуклеофильное замещение атома брома в 1-этил-4-(2-бромэтил)-3,3-дифенил-2-пирролидоне на остаток морфолина.

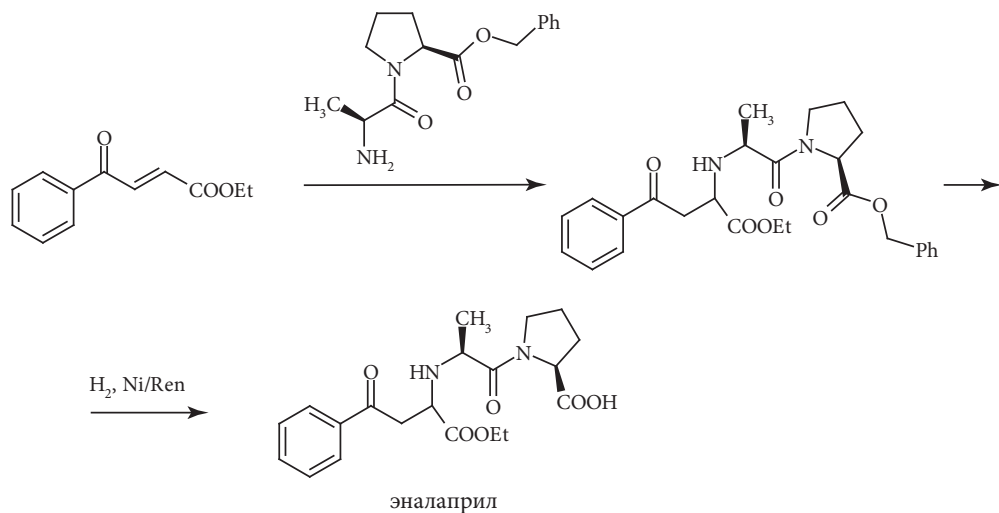


**Каптоприл** (Капотен) — 1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин — синтезируют прямым ацилированием L-пролина 3-ацетилтио-2-метилпропионилхлоридом, который получают из 3-ацетилтио-2-метилпропионовой кислоты — продукта реакции метакриловой и тиоуксусной кислот. Интермедиат, образованный в реакции ацилирования, подвергают аммонолизу, в результате получают каптоприл.



Это современное гипотензивное биологически активное вещество, очень эффективное при гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркте миокарда. Механизм действия каптоприла заключается в ингибировании ангиотензин-превращающего фермента.

**Эналаприл** (Вазотек) — (S)-1-{N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]}-L-пролин — синтезируют взаимодействием бензильвого эфира L-аланил-L-пролина и этилового эфира 3-бензоилакриловой кислоты с последующим удалением защитной бензильной группы путем восстановления водородом над никелем Ренея.

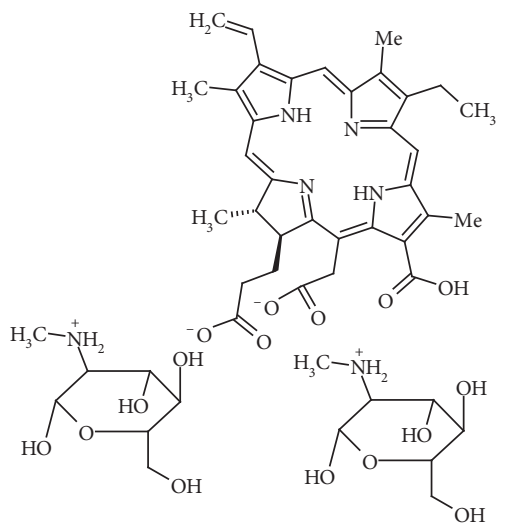


Как и каптоприл, эналаприл селективно ингибирует ангиотензинпревращающий фермент, что препятствует трансформации ангиотензина I в ангиотензин II. Показаниями для применения эналаприла являются высокое артериальное давление, хроническая сердечная недостаточность, его используют для снижения смертности после сердечных приступов, а также при некоторых проблемах с почками, вызванных сахарным диабетом.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это способ лечения раковых опухолей при помощи света и препаратов-фотосенсибилизаторов (ФС). Суть метода заключается в том, что под действием света накопленный в раковых клетках препарат начинает их разрушать.

Препарат для ФДТ должен отвечать следующим требованиям: химическая чистота и однородность состава; отсутствие темновой токсичности; высокая способность к аккумуляции в ткани-мишени; быстрая элиминация из организма больного; высокая фотохимическая активность, характеризующаяся высоким квантовым выходом синглетного кислорода и поглощением света в длинноволновой части спектра (600–800 нм), в которой биологические ткани наиболее прозрачны. Фотосенсибилизаторы порфиринового ряда — самый изученный класс.

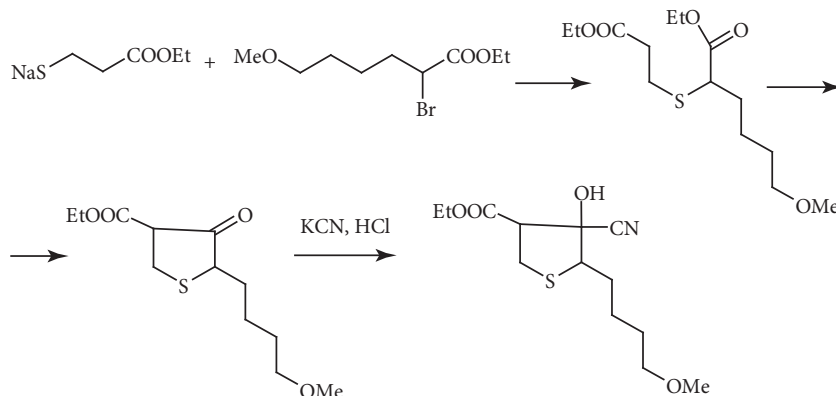
**Фотодитазин** производится из водоросли *Спирулина планентис*.



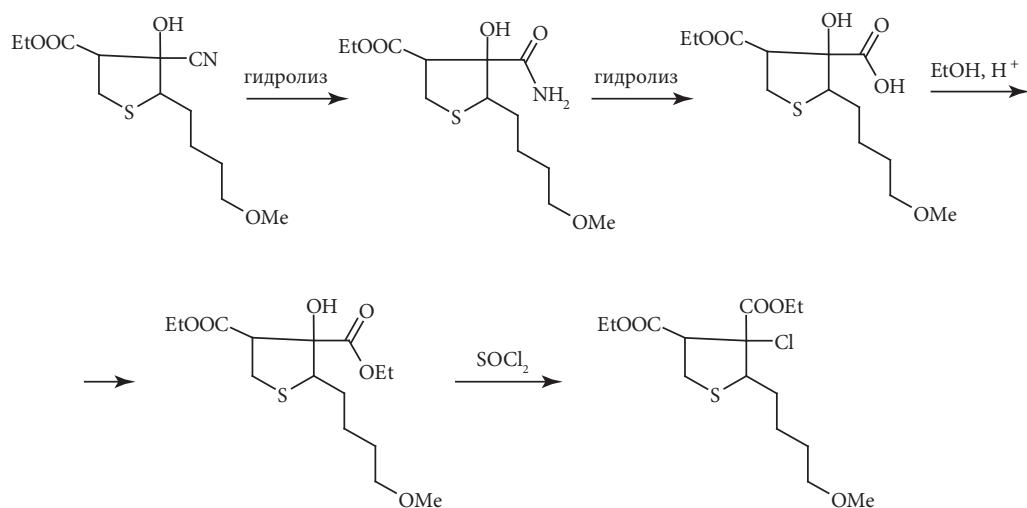
### 1.3. Производные тиофена

Молекула **биотина** (витамина Н) состоит из тетрагидроимидазольного и тиофанового колец, причем в тиофановом фрагменте один из атомов водорода замещен на остаток валериановой кислоты. Биотин является кофактором в метаболизме жирных кислот, лейцина и в процессе глюконеогенеза.

Один из способов синтеза биотина (метод Грюсснера, Бурквина и Шнидера) основан на конденсации этилового эфира  $\beta$ -меркаптопропионовой кислоты с этиловым эфиром 2-бром-6-метоксикапроновой кислоты. В результате циклизации тиоэфира образуется 2-метоксибутил-3-оксо-4-карбоэтокситиофан, из которого получают циангидрин.

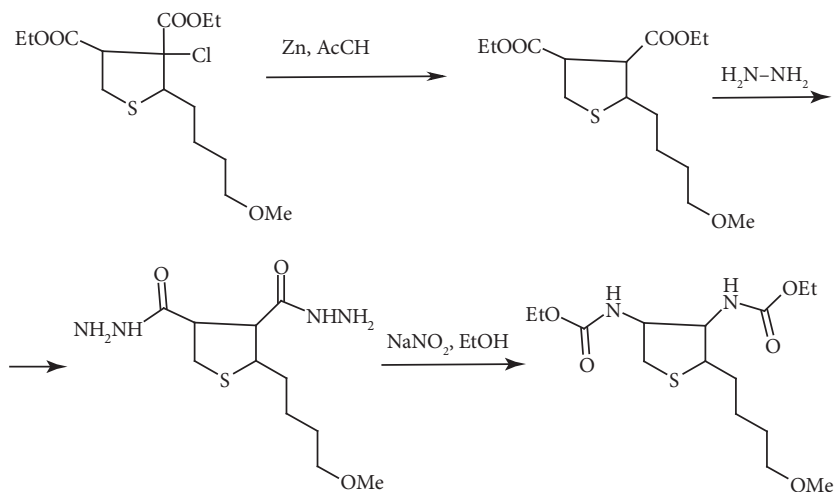


Далее осуществляют гидролиз нитрильной группы до амидной, затем до карбоксильной группы, этерификацию и замещение гидроксильной группы на хлор.

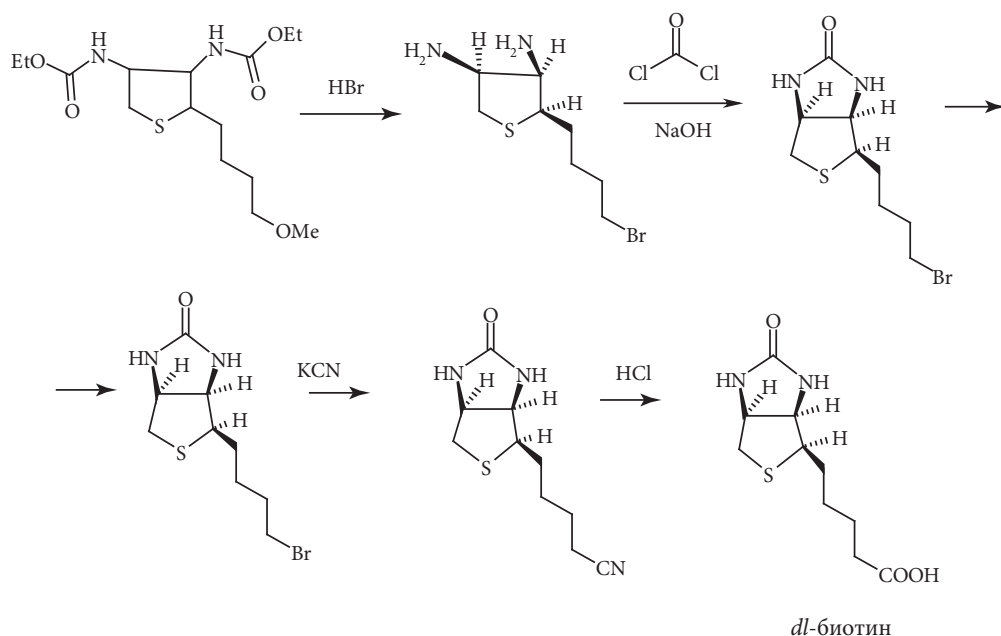




После этого восстанавливают связь C–Cl, превращают эфир в гидразид и проводят реакцию Курциуса.

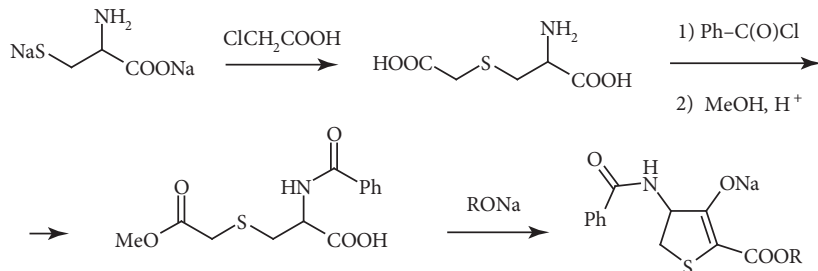


После хроматографического разделения смеси на окиси алюминия осуществляют гидролиз диуретана, причем при действии бромисто-водородной кислоты происходит и замещение метоксигруппы на атом брома. Конденсация диамина с фосгеном позволяет сформировать имидазолидиноновый фрагмент. Для получения карбоксильной группы на конце цепочки проводят замещение брома на нитрильную группу, затем гидролиз нитрильной группы. В результате этого многостадийного синтеза получают *dl*-биотин.

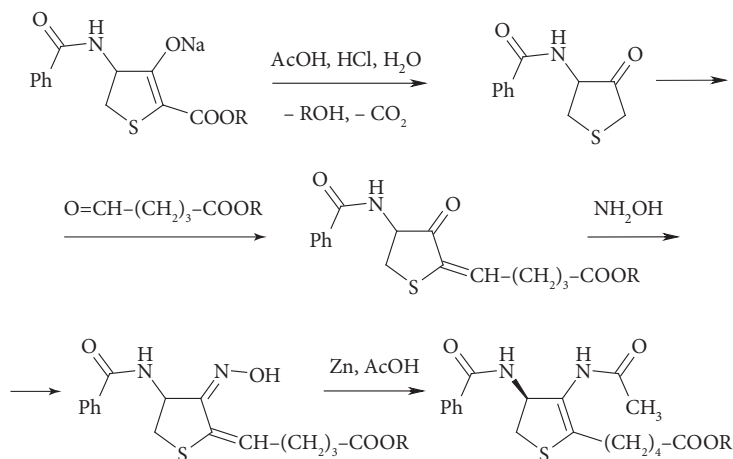


Синтез биотина по методу Гарриса включает следующие этапы:

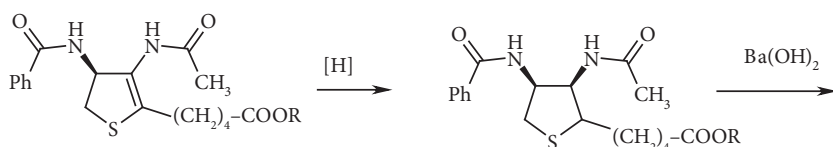
— построение тиофан-3-онового интермедиата, для чего осуществляют взаимодействие натриевой соли цистеина с монохлоруксусной кислотой, бензоилирование аминогруппы, этерификацию по карбоксильной группе и внутри-молекулярную циклизацию в присутствии метилата натрия (реакцию Дикмана);

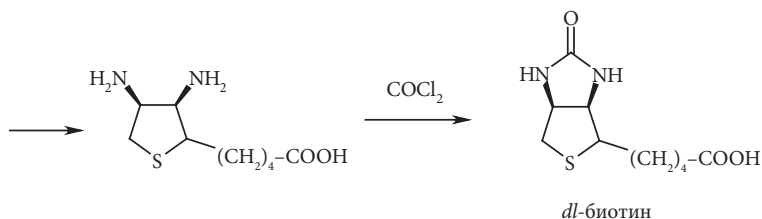


— синтез защищенного диамино-интермедиата по реакциям гидролиза сложноэфирной группы, декарбоксилирования при 125 °С в смеси уксусной и соляной кислот, конденсации с моноальдегидом глутаровой кислоты при катализе уксусно-кислым пиперидином, образования оксима по кетогруппе, восстановления цинковой пылью в уксусной кислоте;



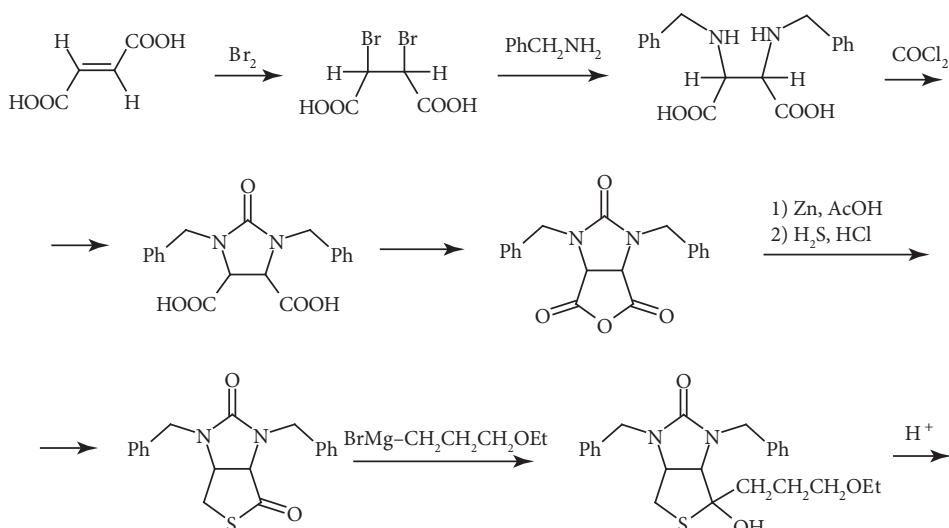
— достраивание имидазолонового фрагмента по реакциям каталитического восстановления двойной связи, отщепления бензоильного и ацетильного остатков при действии гидрата окиси бария с одновременным гидролизом сложноэфирной группы, циклоконденсации с фосгеном.

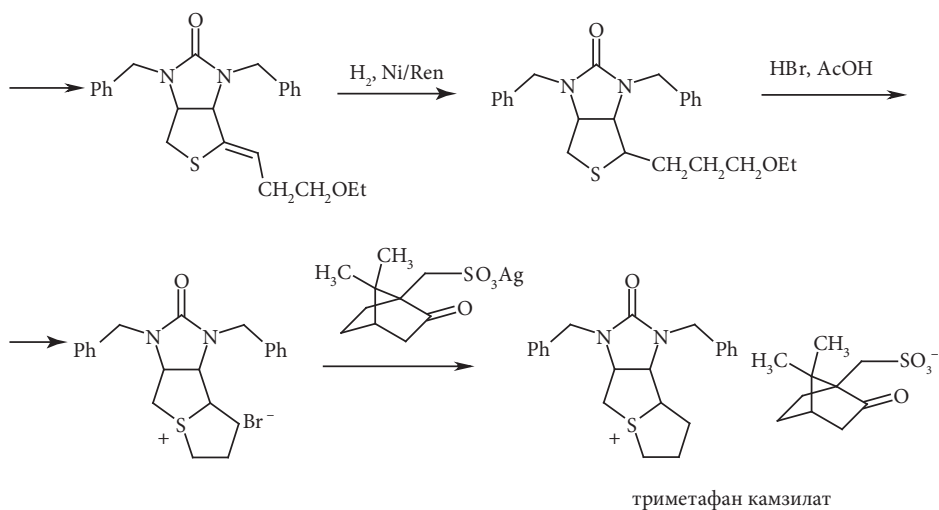




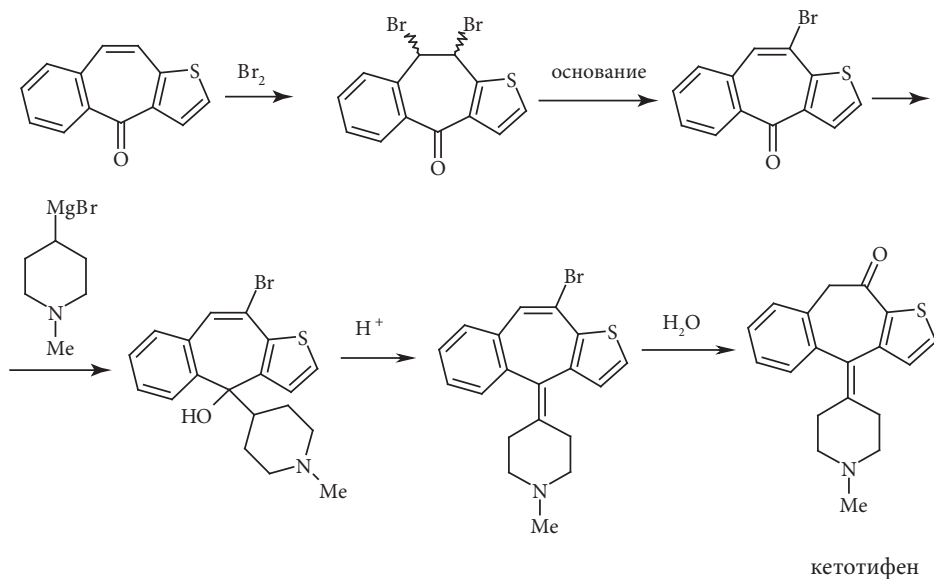
**Триметафан камзилат** (Арфонад) — *D*-3,4-(1,3-дибензил-2-оксоимидазолидино)-1,2-триметилентиофания *D*-камфорсульфонат — понижает артериальное давление посредством ганглионарной блокады с периферической вазодилатацией (расширением просвета сосудов). Оказывает быстрое, выраженное, но очень кратковременное действие. Применяется для искусственной гипотензии (искусственно регулируемого снижения артериального давления) при хирургических вмешательствах.

Синтез триметафан камзилата осуществляют из фумаровой кислоты, после бромирования образуется *мезо*-дибромянтарная кислота, на которую действуют бензиламином. После обработки фосгеном получается 1,3-дибензил-2-оксоимидазолидин-4,5-дикарбоновая кислота. Далее следует дегидратация с образованием циклического ангидрида, восстановление цинком в уксусной кислоте и последующая обработка сероводородом, приводящая к получению 1,3-дибензил-2,5-диоксотетрагидротиено-[3,4]-имидазолина. В результате реакции последнего с 3-этоксипропилмагнийбромидом образуется третичный спирт. После дегидратации спирта в кислой среде, восстановления С=С-связи водородом на никеле Ренея, расщепления эфирной связи под действием бромисто-водородной кислоты (при этом замыкается цикл за счет внутримолекулярного алкилирования по атому серы) и обработки *D*-камфорсульфонатом серебра образуется целевой продукт.



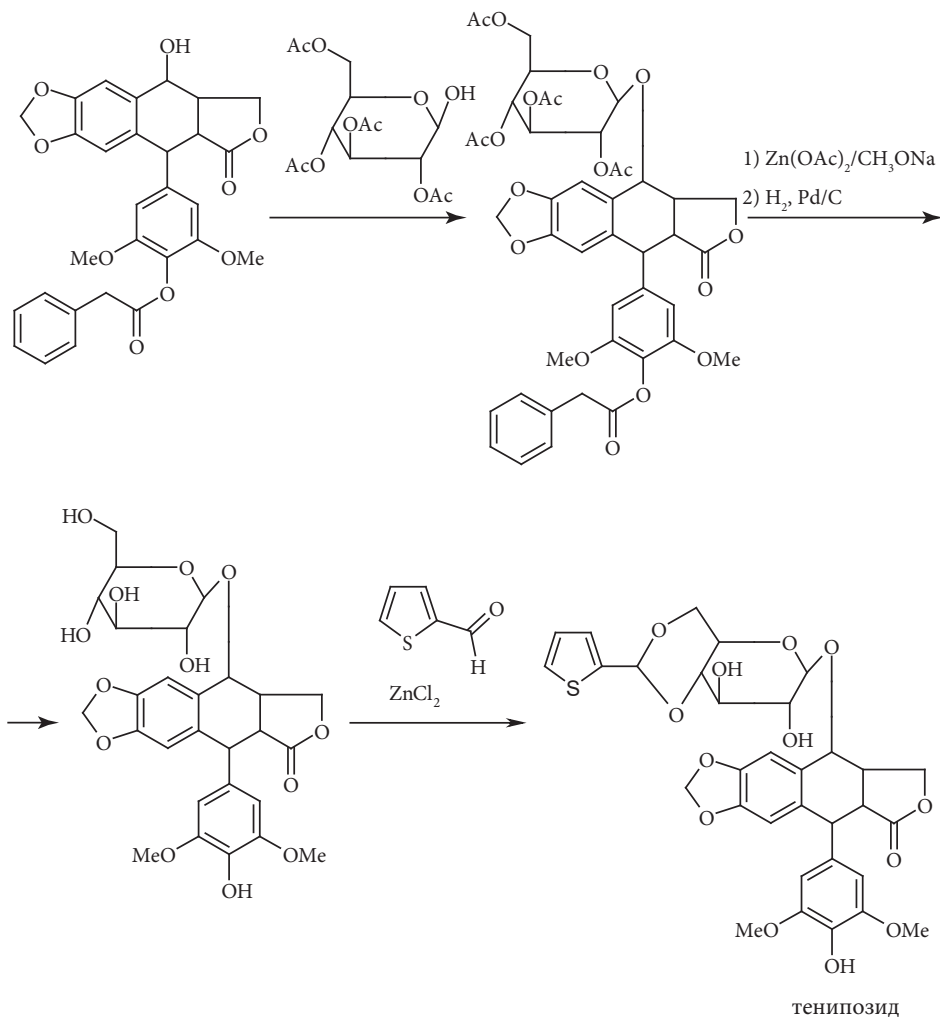


**Кетотифен** используется для профилактики аллергических конъюнктивита, бронхита, ринита, бронхиальной астмы. Синтез кетотифена из 4Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-4-она включает стадии присоединения брома, дегидробромирования, присоединения реактива Гриньяра к кетогруппе, дегидратации и гидролиза.

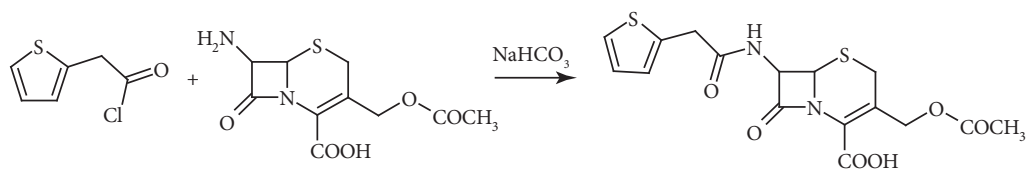


**Тенипозид** — цитостатическое биологически активное вещество, ингибитор топоизомеразы II, полусинтетическое производное подофиллотоксина. Синтезируют тенипозид из 4'-бензилокси-4'-дезметилэпиподофиллотоксина. На первой стадии получают гликозид при действии 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-*D*-глюкозы в присутствии эфира трехфтористого бора. Далее удаляют

ацетильные и бензилоксикарбонильную защиты действием ацетата цинка и метоксида натрия с последующим восстановлением водородом. На последней стадии получают ацеталь 2-формилтиофена.

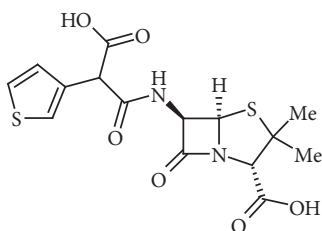


Некоторые известные лекарственные препараты содержат наряду с тиофеновым и другой гетероциклический фрагмент. В значительном количестве  $\beta$ -лактамных антибиотиков имеется фрагмент тиофена. В частности, **цефалотин** — первый из полусинтетических цефалоспоринов, нашедших практическое применение, синтезирован в 1962 г., в медицинской практике используется с 1964 г., обладает широким спектром действия, низкой токсичностью, вводится внутривенно. Синтез цефалотина осуществляют действием хлорангидрида 2-тиенилуксусной кислоты на 7-аминоцефалоспоровую кислоту.

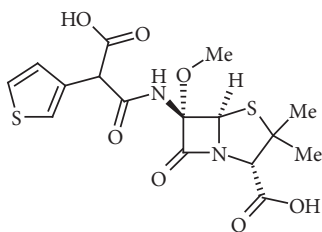


цефалотин

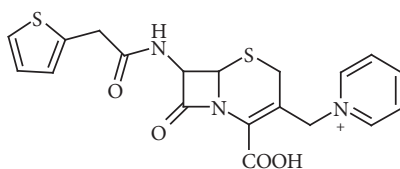
Ниже приведены структуры нескольких антибактериальных биологически активных веществ ряда цефалоспоринов и карбоксипенициллинов, содержащих остатки тиафена.



тикарциллин



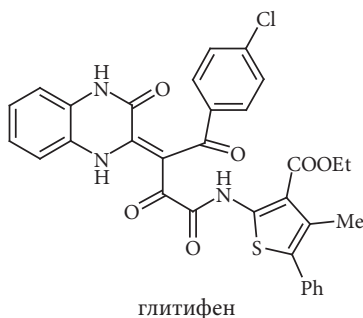
темоциллин



цефалоридин

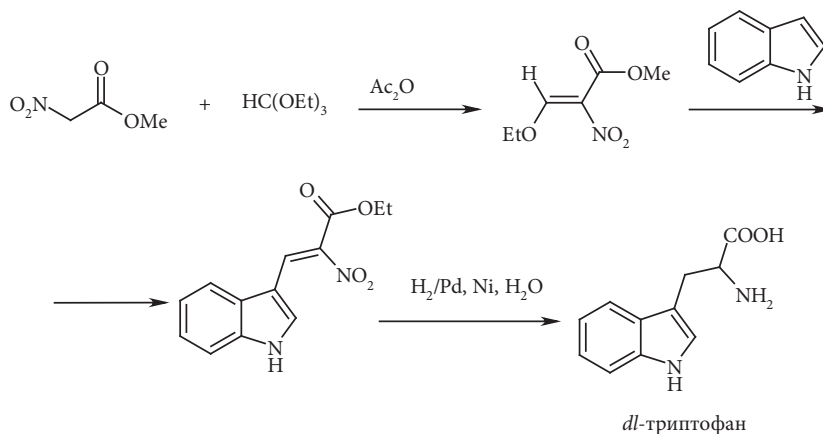
В 2016 г. в Пермском государственном национальном исследовательском университете (ПГНИУ) разработано биологически активное вещество (Z)-этил-2-[4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин)-2-(1H)-илиден)бутанамидо]-4-метил-5-фенилтиофен-3-карбоксилат (**глитифен**), оказывающее комбинированный противодиабетический эффект и обладающее высокой степенью безопасности. Биомишенью глитифена является киназа GSK3 $\beta$ , ответственная за патогенез инсулинорезистентности при сахарном диа-

бете 2-го типа. Глитифен потенцирует гипогликемическое действие инсулина и повышает толерантность к вводимой извне глюкозе.



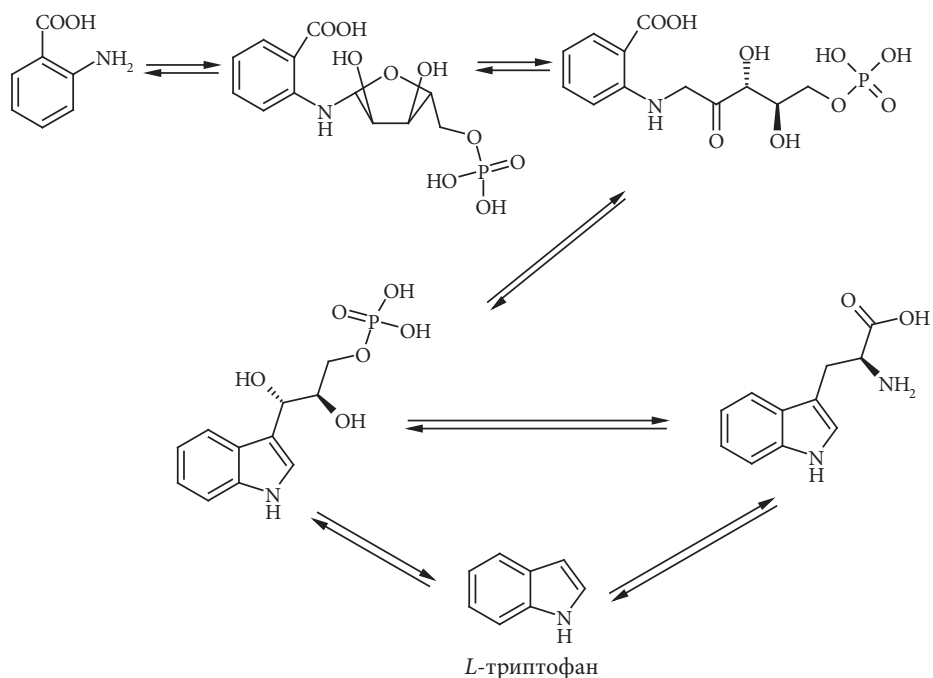
#### 1.4. Производные индола

**Триптофан** —  $\beta$ -индолиламинопропионовая кислота — входит в число 20 важнейших природных аминокислот, из которых преимущественно состоят белки всех живых организмов. При этом она является для человека незаменимой, т. е. потребность в триптофане удовлетворяется лишь поступлением в организм этой аминокислоты извне. Данная аминокислота — компонент пищевых белков, которые содержатся в мясе, овсе, бананах, сушеных финиках, арахисе, кунжуте, кедровых орехах, соевых бобах, молоке, йогурте, твороге, рыбе, курице, индейке. Синтезируют триптофан замещением этоксигруппы в этоксиметил-нитроуксусном эфире на 3-индолилный остаток.



В природе оптически чистый триптофан синтезируют микроорганизмы, растения и грибы. Антраниловая кислота фосфорилируется под действием фосфорибозилпирофосфата с образованием фосфорибозилантранилата. В реакции высвобождается неорганический пирофосфат. Фосфорибозилан-

транилат, претерпевая перегруппировку Амадори, изомеризуется в фосфорибулозилантранилат. Циклизация фосфорибулозилантранилата, сопровождаемая декарбоксилированием и дегидратацией, приводит к получению индол-глицеролфосфата. Заместитель отщепляется в виде глицеральдегид-3-фосфата, далее следует его замена на другой трехуглеродный заместитель, происходящий из молекулы *L*-серина. Реакция протекает через промежуточное образование незамещенного индола и является пиридоксальзависимой.

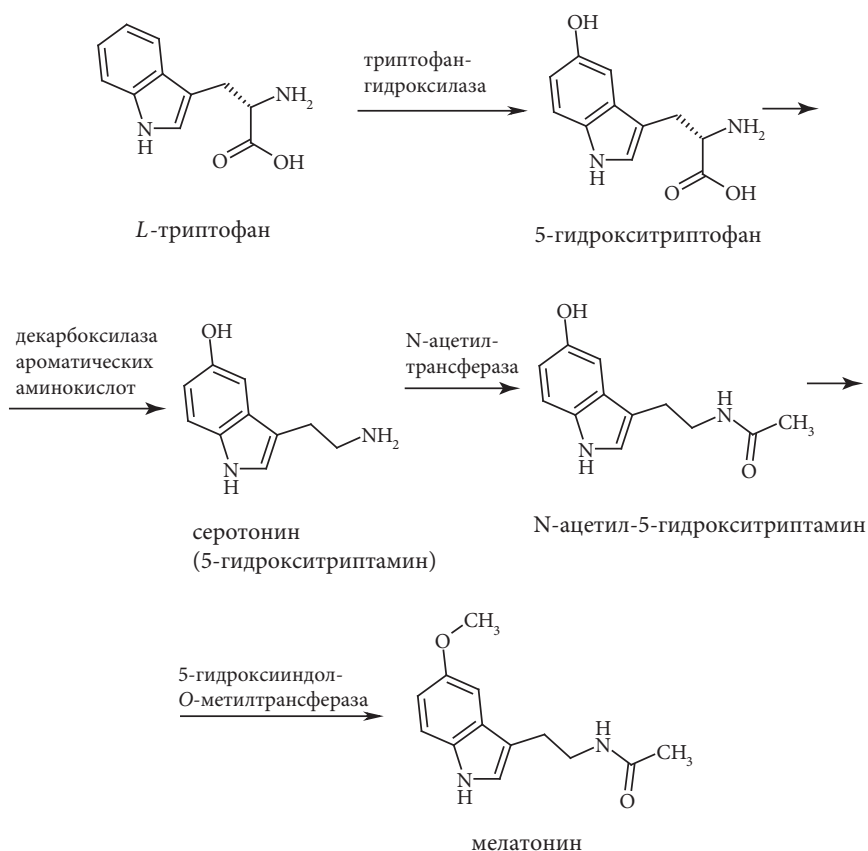


**Серотонин** — 5-гидрокситриптамин — один из основных нейромедиаторов, часто его называют «гормоном хорошего настроения» и «гормоном счастья». В организме серотонин образуется из триптофана путем его последовательного 5-гидроксилирования ферментом 5-триптофангидроксилазой, а затем декарбоксилирования получившегося 5-гидрокситриптофана ферментом триптофандекарбоксилазой.

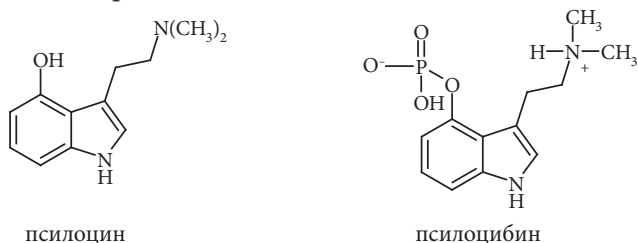
**Мелатонин** — N-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил]этанамид — основной гормон эпифиза, регулятор суточных ритмов. В организме мелатонин образуется из серотонина. Под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы серотонин превращается в N-ацетил-5-гидрокситриптамин, затем реализуется стадия O-метилирования.

Таблетки мелатонина применяют для облегчения засыпания и для корректировки «внутренних часов» при длительных путешествиях.





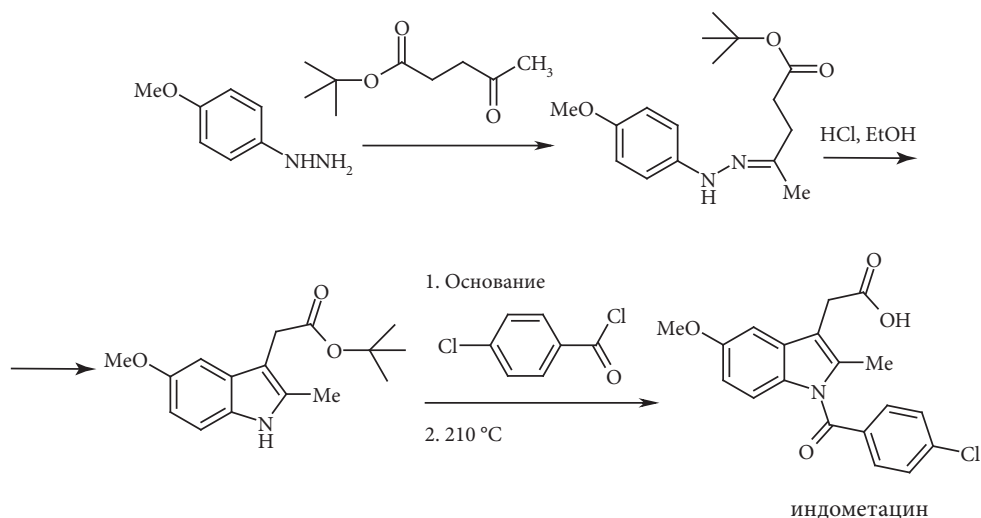
**Псилоцин** (4-гидрокси-N,N-диметилтриптамин) и **псилоцибин** — [3-(2-диметиламиноэтил)-1H-индол-4-ил]дигидрофосфат — алкалоиды, выделенные из мексиканского гриба *Psilocybe mexicana* Heim. Входят в список I наркотических и психотропных веществ.



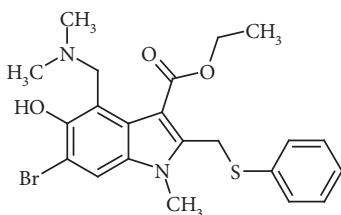
Рассмотрим несколько важнейших синтетических биологически активных производных индола.

**Индометацин** — 2-[1-[(4-хлорфенил)карбонил]-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил]уксусная кислота — нестероидное противовоспалительное биологически активное вещество. Синтез индометацина осуществляют конденсацией *n*-метоксифенилгидразина с *трет*-бутиловым эфиром 3-ацетилпропионовой

кислоты, образовавшийся эфир индолилуксусной кислоты гидролизуют и ацетилируют *n*-хлорбензоилхлоридом.



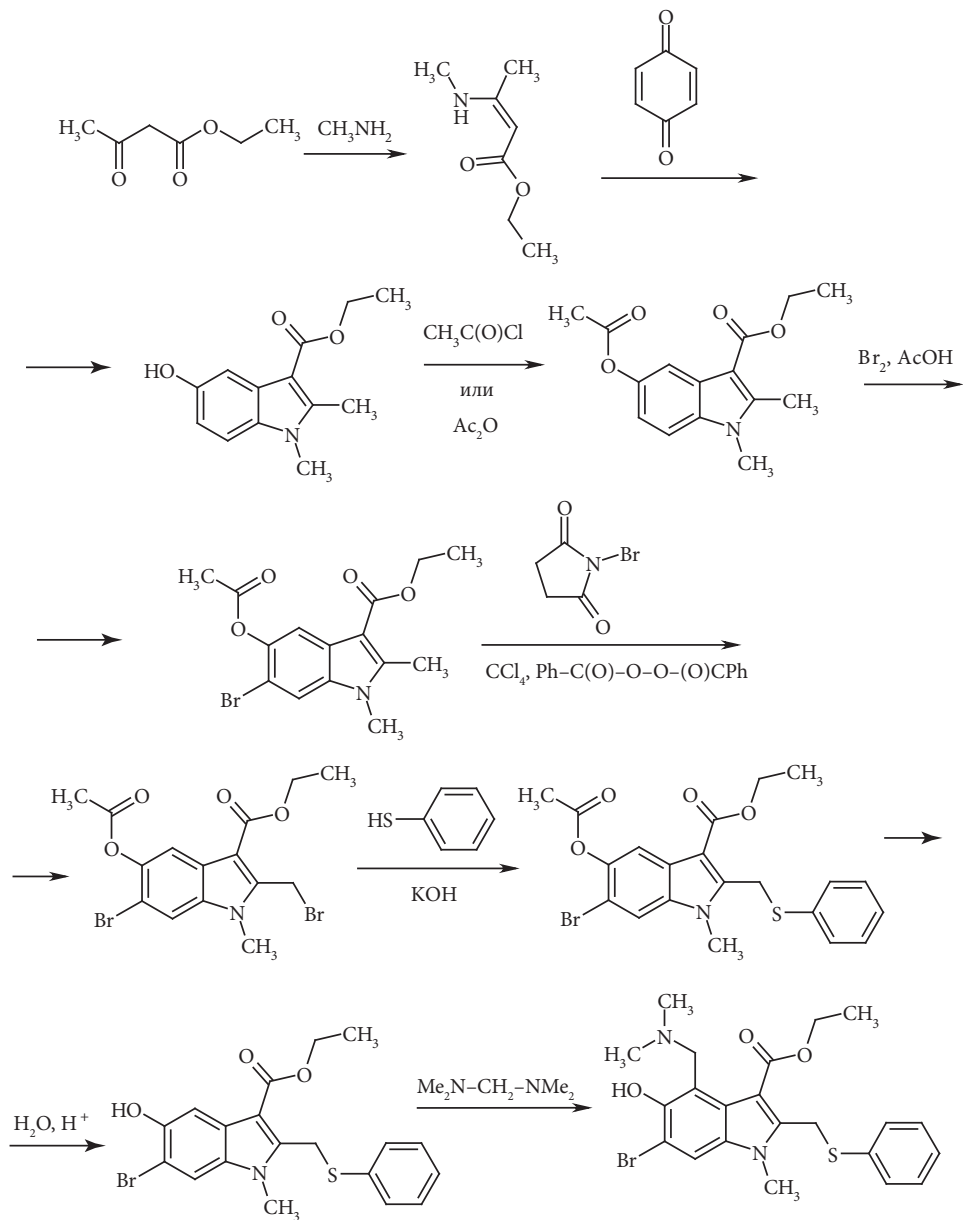
**Умифеновир** (Арбидол) — этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндо-3-карбоновой кислоты — проявляет иммуностимулирующее действие и подавляет вирусы гриппа А и В. Наименование Арбидол было присвоено содержащему умифеновир препарату его разработчиком — ВНИХФИ в 1974 г. как производное от составляющих «карбэтокси» и «броминдол».



умифеновир

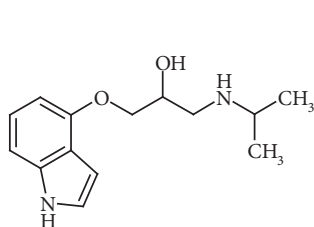
Синтез умифеновира ведут бромированием 1,2-диметил-3-карбэтокси-5-ацетокси-6-броминдола бромсукцинимидом в среде четыреххлористого углерода в присутствии катализатора — инициатора радикального процесса (перекиси бензоила) при нагревании. Затем полученный продукт обрабатывают тиофенолом в присутствии катализатора — основания щелочного металла и далее гидролизуют раствором минеральной кислоты. Образованное соединение подвергают реакции с бис(диметиламино)метаном в органическом растворителе и переводят основание в хлоргидрат. 1,2-Диметил-3-карбэтокси-5-ацетокси-6-броминдол синтезируют по реакции Неницеску взаимодействием

1,4-бензохинона с енаминомом, полученным из ацетоуксусного эфира и метил-амина. Далее следуют стадии ацилирования гидроксигруппы и бромирования производного индола действием брома в уксусной кислоте.

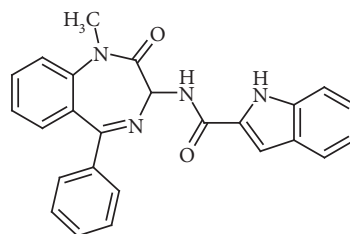


**Пиндолол** — [2-гидрокси-3-(1Н-индол-4-ил-окси)пропил](пропан-2-ил)-амин — биологически активное вещество группы  $\beta$ -адреноблокаторов, применяется при гипертонии, отеках соответствующего генеза, желудочковых тахикардиях и фибрилляции предсердий.

**Девазепид** — биологически активное вещество, содержащее фрагмент бензодиазепина. В отличие от остальных бензодиазепинов, имеющих сродство к рецепторам  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (нейромедиатора), это соединение выступает как антагонист рецептора холецистокинина А. Используется девазепид для лечения пациентов с такими заболеваниями желудка, как отрыжка, диспепсия (синдром недостаточности всасывания) и др.

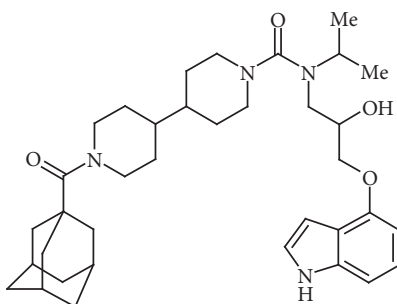


пиндолол



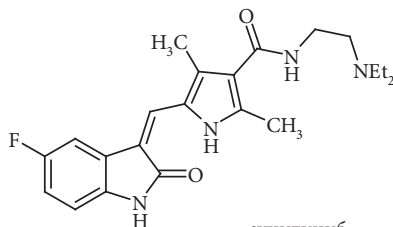
девазепид

**Адаманол** — противоопухолевое биологически активное вещество, ингибирующее взаимодействие между фактором транскрипции и белковым кофактором, что предотвращает транскрипцию (рис. 1). Может использоваться при некоторых видах рака. Индольный фрагмент моделирует остатки триптофана, а адамантильный фрагмент — остатки лейцина и изолейцина.

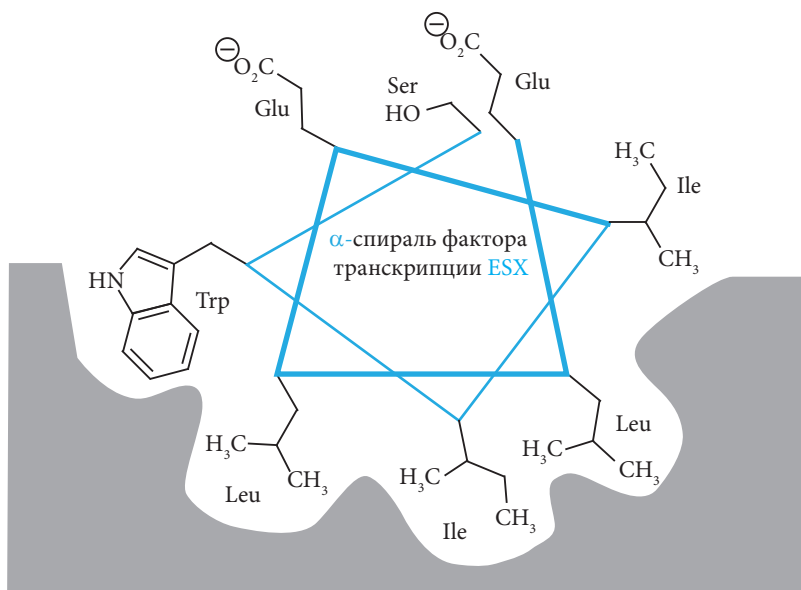


адаманол

**Сунитиниб** — противоопухолевое биологически активное вещество, низкомолекулярный ингибитор различных (более 80) тирозинкиназ, участвующих в процессах роста новообразований, патологического ангиогенеза и появления метастазов.



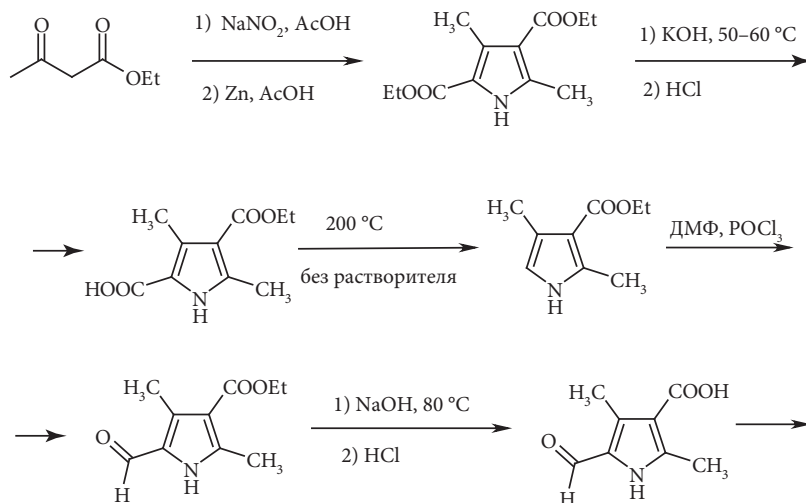
сунитиниб



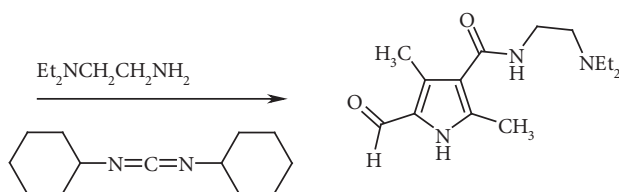
Коактиватор протеин Sur-2

Рис. 1. Взаимодействие  $\alpha$ -спирали фактора транскрипции ESX с протеином Sur-2<sup>3</sup>

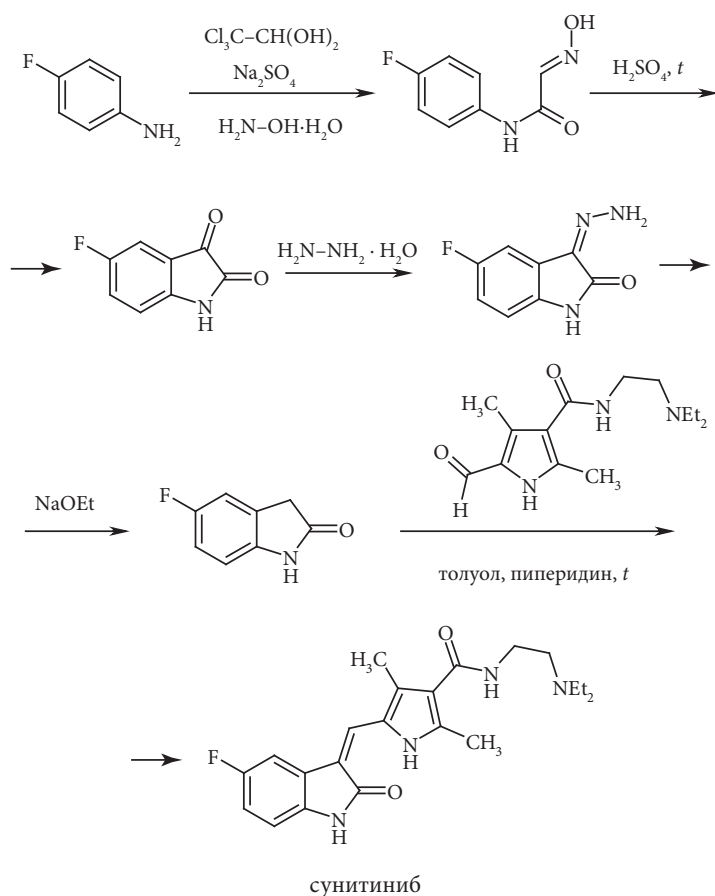
Важнейший синтон — производное пиррол-2-карбальдегида — получают из пиррола Кнорра. Сначала проводят гидролиз этоксикарбонильной группы в положении 5 и декарбоксилирование, затем формилирование по Вильсмейеру и, наконец, гидролиз этоксикарбонильной группы в  $\beta$ -положении с образованием амида:



<sup>3</sup> Приведено по: Patrick G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. Oxford University Press, 2013. P. 140.



Синтез сунитиниба из 4-фторанилина и производного пиррол-2-карбальдегида представлен ниже. На основе 4-фторанилина, хлоральгидрата и гидроксиламина гидрохлорида получают 5-фторизатин, затем — гидразон по карбонильной группе в положении 3. При действии на гидразон этилата натрия образуется 2-гидроксииндол, который вовлекается в конденсацию с производным пиррол-2-карбоксальдегида, катализируемую пиперидином.



**Делавирдин** (Рескриптор) используется в комбинированной терапии инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Входит в класс биологически активных веществ — нуклеозидных ингибиторов обратной транс-

криптазы (ННИОТ). Работает делавирдин путем уменьшения количества ВИЧ в крови. Инфицированных ВИЧ делавирдином не вылечить, но он может снизить вероятность развития синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) и ВИЧ-сопряженных заболеваний, таких как тяжелые инфекции или рак.

Заключительная стадия в синтезе делавирдина представляет собой взаимодействие производного индол-2-карбоновой кислоты с 4-(пиридин-2-ил)-замещенным пиперазином в присутствии карбодиимида.

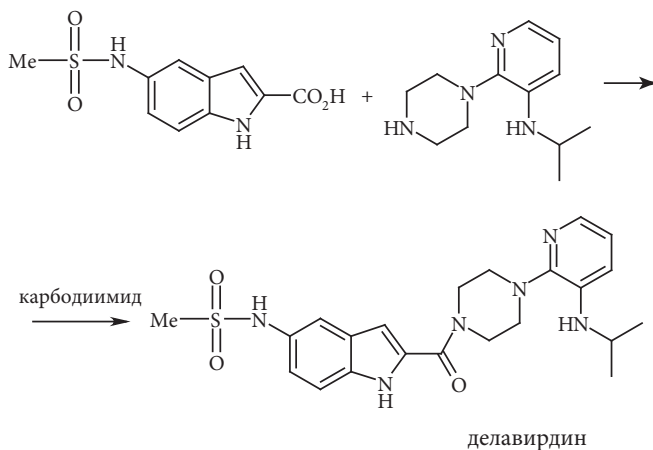
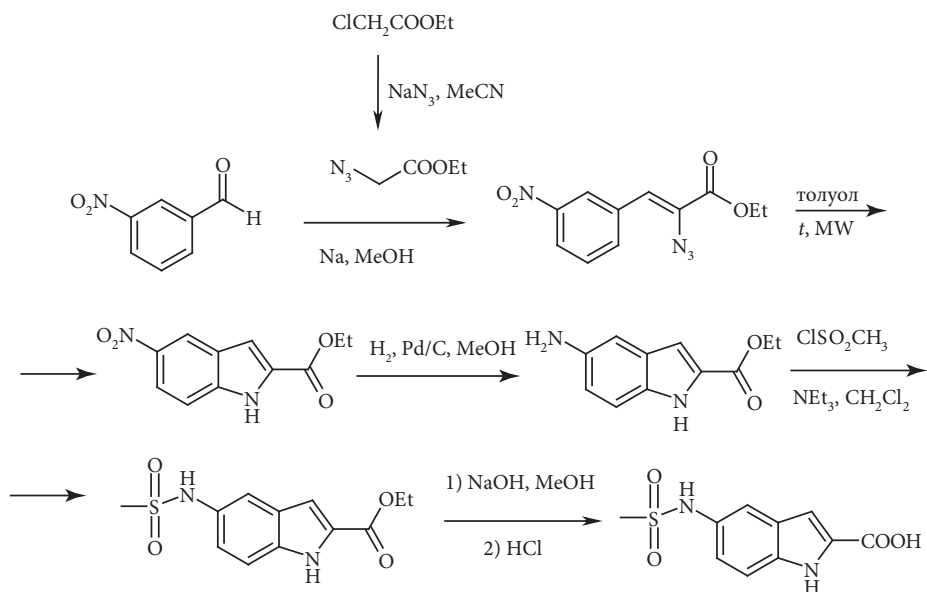
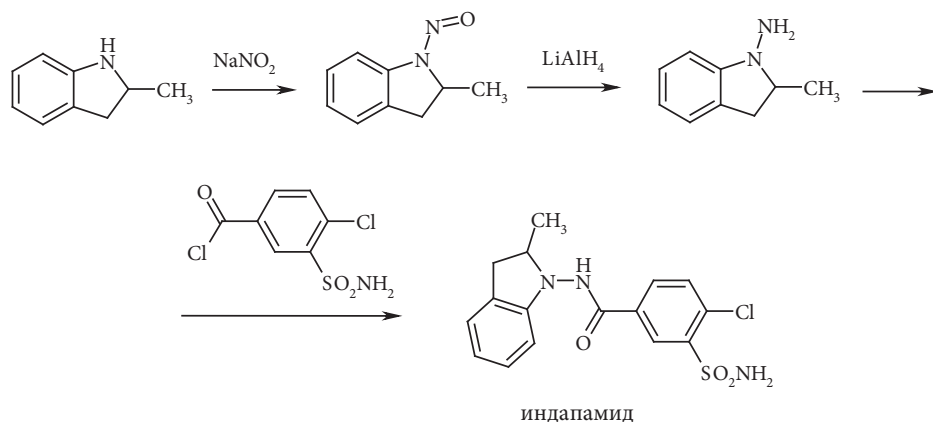


Схема синтеза ключевого интермедиата — производного индол-2-карбоновой кислоты на основе азидоуксусной кислоты и *m*-нитробензальдегида представлена ниже.



Производные изоиндола реже применяются в качестве активной субстанции лекарственных препаратов, чем производные индола. Например, **индапамид** — 4-хлор-N-(2-метил-1-индолинил)-3-сульфамойл-бензамид — биологически активное вещество, оказывающее диуретическое и гипотензивное действие.

Синтезируют индапамид из 2-метилиндолина, из которого в результате нитрозирования получают 2-метил-1-нитрозоиндолин. Последний при действии алюмогидрида лития превращается в 1-амино-2-метил-индолин. На заключительной стадии осуществляют ацилирование действием хлорангидрида 3-сульфониламино-4-хлорбензойной кислоты.



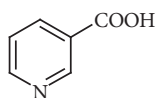


## 2. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА — ПРОИЗВОДНЫЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

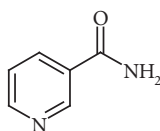
### 2.1. Производные пиридина

#### 2.1.1. Производные никотиновой кислоты

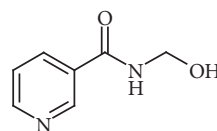
Никотиновая кислота и никотинамид содержатся в печени, почках, мышцах животных, в молоке, рыбе, дрожжах, овощах, фруктах, гречневой крупе и т. д. Это биологически активное вещество обладает противопеллагрическими свойствами, улучшает углеводный обмен, оказывает сосудорасширяющее действие.



никотиновая кислота



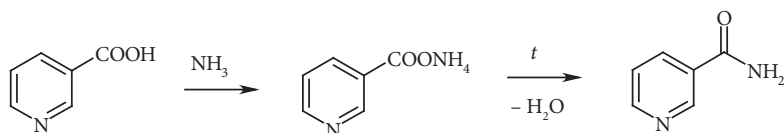
никотинамид



никотин

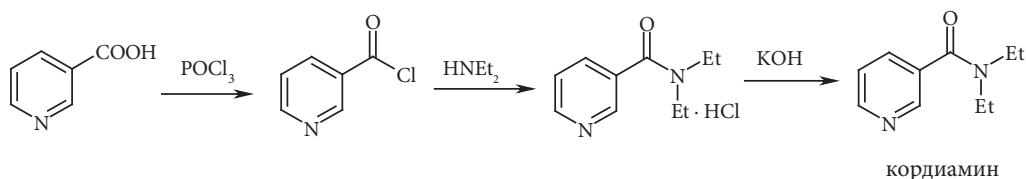
**Никотинамид** — амид никотиновой кислоты — истинный витамин РР (антипеллагрический витамин), распространенный в растительном и животном мире в виде нуклеотидов. Входит в состав важнейшего кофермента оксидоредуктаз НАД (никотинамидаденин-динуклеотид).

Экономичный способ синтеза никотинамида основан на пропуске газообразного аммиака через смесь никотиновой кислоты и водного раствора аммиака при температуре 180–185 °С.



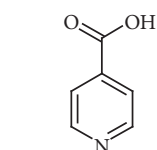
**Никотин** — N-гидроксиметиламид никотиновой кислоты — желчегонное, бактерицидное и бактериостатическое средство.

**Кордиамин** (диэтиламид никотиновой кислоты, никетамид) — стимулятор нервной системы, возбудитель дыхательных и сосудодвигательных центров головного мозга. Получают это соединение посредством взаимодействия хлорангидрида никотиновой кислоты с диэтиламином.

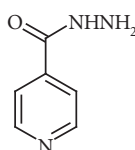


### 2.1.2. Производные изоникотиновой кислоты

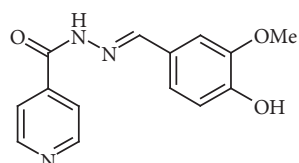
Изоникотиновая кислота — промежуточный продукт в синтезе ряда противотуберкулезных биологически активных веществ группы гидразида изоникотиновой кислоты (таких, как изониазид, фтивазид, метазид). Первый заведующий кафедрой органической химии УрФУ (УПИ) академик И. Я. Постовский совместно с Н. Н. Верещагиной разработал противотуберкулезное соединение ряда изоникотиновой кислоты — ларусан.



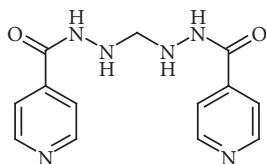
изоникотиновая кислота



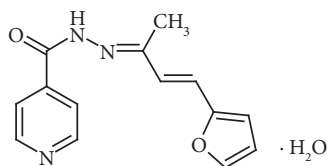
изониазид



фтивазид

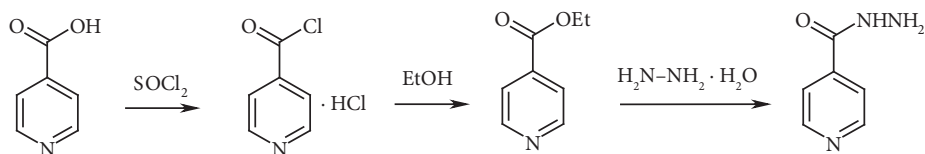


метазид

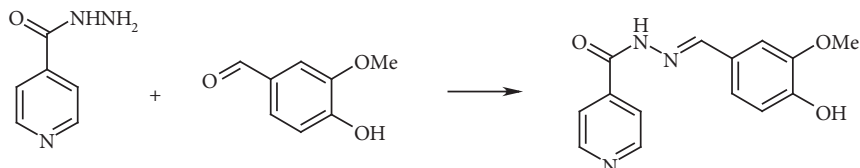


ларусан

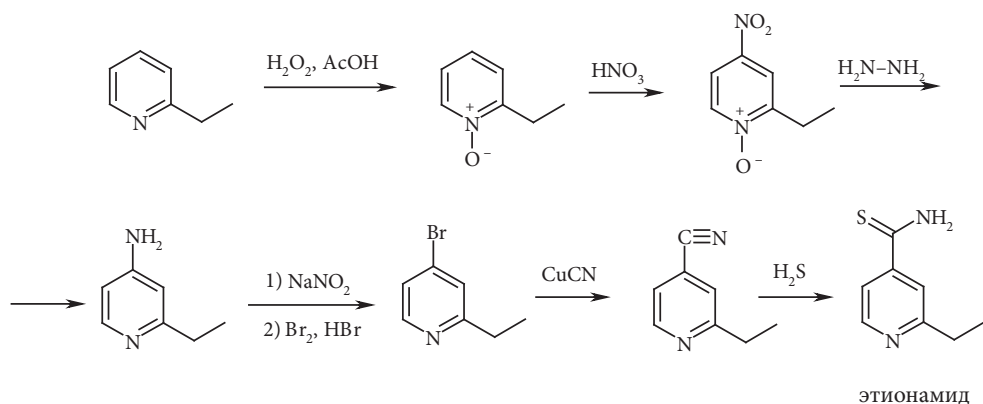
**Изониазид** получают действием гидразингидрата на этиловый эфир изоникотиновой кислоты:



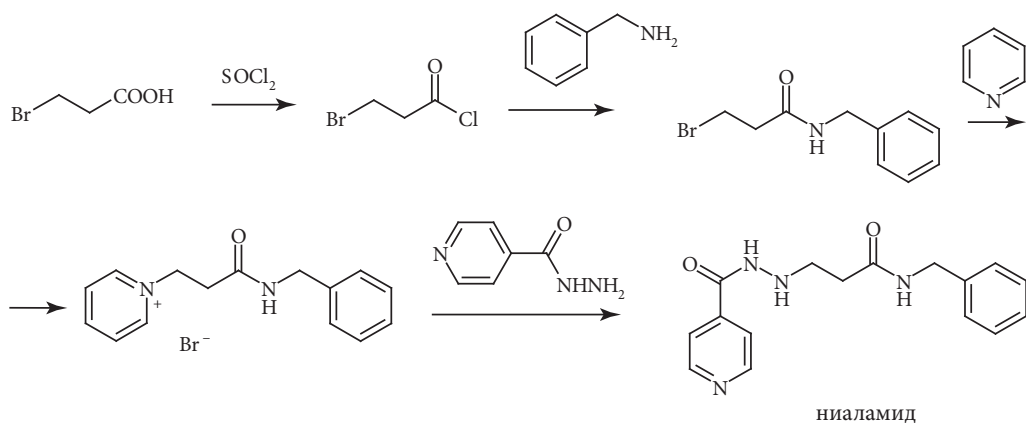
Для получения **фтивазида** проводят взаимодействие изониазид с 3-метокси-4-гидроксibenзальдегидом (ванилином):



**Этионамид** — противотуберкулезное биологически активное вещество, оказывающее бактериостатическое действие в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Также оно усиливает фагоцитоз в очаге туберкулезного воспаления, что способствует его рассасыванию. Синтезируют этионамид на основе 2-этилпиридина, который сначала превращают в N-оксид, затем проводят нитрование в положение 4 и восстановление N-оксидной функции и нитрогруппы. После этого осуществляют замену аминогруппы на бром (через промежуточное образование соли диазония), замещение брома на нитрильную группу и, наконец, присоединение сероводорода к нитрильной группе.

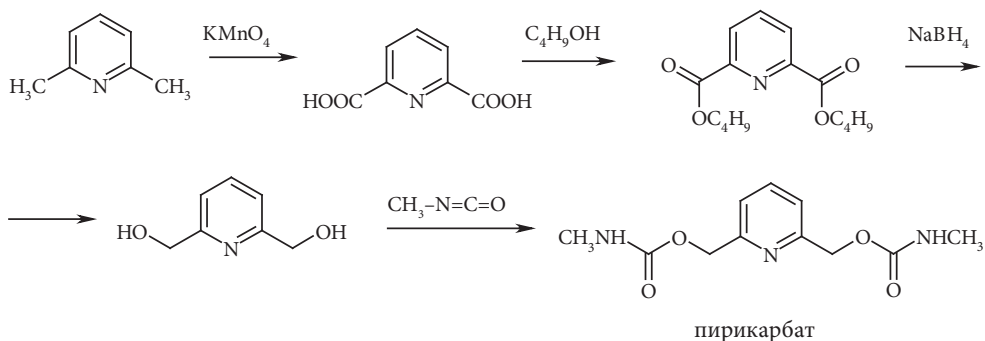


**Ниаламид** — 1-[2-(бензилкарбамоил)этил]-2-изоникотиноилгидразид — является одним из антидепрессантов — ингибиторов моноаминоксидазы (MAO) первого поколения. Синтез ниаламида осуществляют на основе 3-бромпропионовой кислоты, бензиламина и изониазид.



**Пирикербат** — 2,6-пиридиндиметанола бис(метилкарбамат) — препятствует агрегации тромбоцитов, стимулирует фибринолиз, уменьшает отложение атерогенных липидов в сосудистой стенке и отек эндотелиальных клеток, способствует обратному развитию атеросклеротических изменений. Используют пирикербат при атеросклерозе сосудов сердца, головного мозга, конечностей, состоянии после церебрального инсульта, атеросклеротической и диабетической ангиопатии, тромбозе вен сетчатки, трофических язвах голени.

Синтез пирикербата осуществляют из дипиколиновой кислоты (пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты) путем превращения ее в дибутиловый эфир, восстановления сложноэфирных групп действием боргидрида натрия и, наконец, реакцией присоединения гидроксильных групп 2,6-бис-оксиметилпиридина к метилизоцианату.

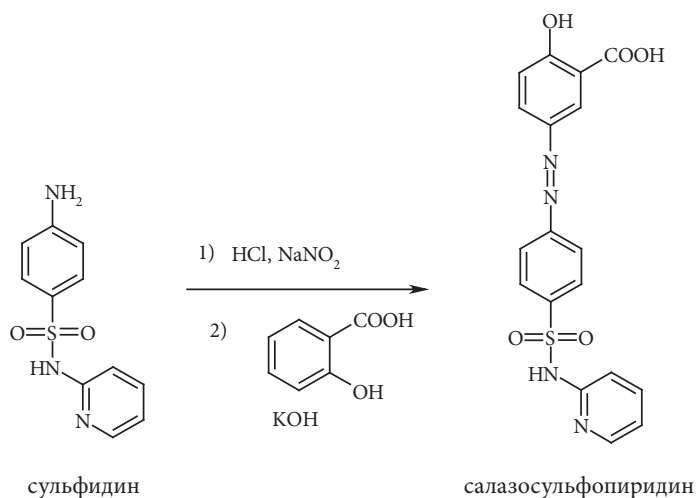


**Сульфидин** — 2-амино-N-(пиридин-2-ил)бензолсульфонамид — одно из первых сульфаниламидных биологически активных веществ, введенных в медицинскую практику<sup>4</sup>. Обладает высокой химиотерапевтической актив-

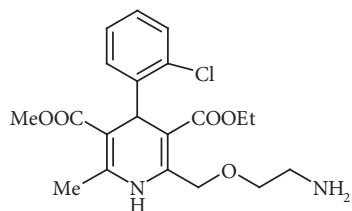
<sup>4</sup> См.: Носова Э. В., Мочульская Н. Н. Химия карбоциклических биологически активных веществ. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2015. С. 83–87.

ностью (назначается при крупозном воспалении легких и др.). Препарат на основе сульфидина разработал академик И. Я. Постовский. Во время Великой Отечественной войны И. Я. Постовский с группой сотрудников (Б. Н. Лундин, З. В. Пушкарева, В. И. Хмелевский, Н. П. Беднягина) участвовал в организации промышленного производства сульфамидных препаратов на Свердловском химфармзаводе. Для лечения длительно не заживающих ран И. Я. Постовским была создана паста Постовского — комбинация сульфамидных препаратов с бентонитовой глиной.

**Салазосульфопиридин** (Салазопирин) — биологически активное вещество для лечения неспецифического язвенного колита. Синтезируют его на основе сульфидина по реакции диазотирования и последующего азосочетания с салициловой кислотой.

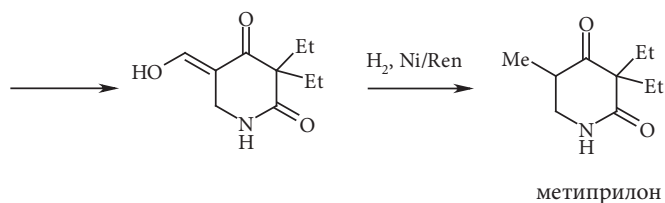


**Нифедипин** (Коринфар) — 1,4-дигидро-2-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты диметиловый эфир — гипотензивное биологически активное вещество, механизм действия которого обусловлен способностью блокировать медленные кальциевые каналы *L*-типа, замедляя проникновение ионов кальция в гладкомышечный слой сердца и сосудов. Вследствие снижения уровня концентрации в миокарде ионов кальция снижается сократительная активность клеток сосудистых стенок, происходит расширение коронарных и периферических сосудов. Синтезируют нифедипин из метилового эфира ацетоуксусной кислоты, *o*-нитробензальдегида и аммиака. Наиболее известные аналоги нифедипина — амлодипин и никардипин.

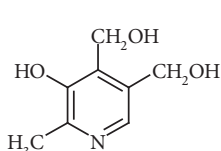


НИКАРДИПИН

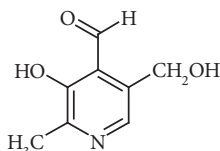
CC(=O)C(=O)OCC  $\xrightarrow{\text{Na, HCOOCH}_3}$  CC(=O)C(=O)OCC  $\xrightarrow{\text{NH}_3}$  CC(=O)C(=O)OCC  $\rightarrow$   
 $\xrightarrow{\text{EtONa}}$  CC1=CNC(=O)C(=O)C1  $\xrightarrow{\text{H}_2, \text{Pd/C}}$  CC1CCNC(=O)C1  $\xrightarrow{\text{Na, HCOOCH}_3}$



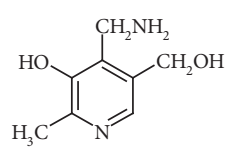
**Пиридоксин** (витамин В<sub>6</sub>) — 4,5-дигидроксиметил-2-метилпиридин-3-ол — был открыт П. Дьерди в 1934 г., а через 4 года выделен в кристаллическом состоянии. Различают три индивидуальных биологически активных вещества, обладающих свойствами витамина В<sub>6</sub>: пиридоксамин, пиридоксин и пиридоксаль. Все три формы витамина В<sub>6</sub> легко превращаются друг в друга, однако наибольшую биологическую активность имеет фосфорилированная форма пиридоксала.



пиридоксин



пиридоксаль



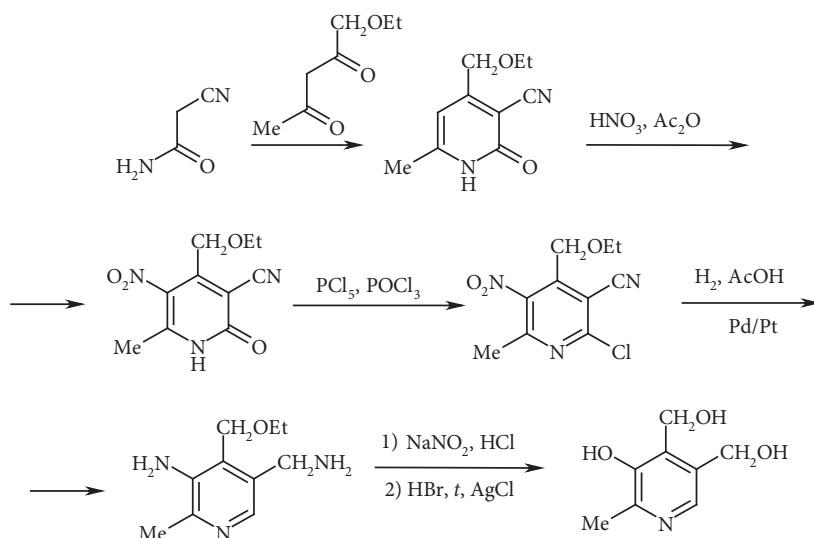
пиридоксамин

Основная функция витамина В<sub>6</sub> состоит в том, что он в составе различных ферментов принимает участие в метаболизме аминокислот. Его активная форма — фосфопиридоксаль — входит в состав аминотрансфераз, катализирующих перенос аминогрупп ряда аминокислот.

Признаком авитаминоза В<sub>6</sub> являются кожные заболевания (эритемы, эдемы), нарушения центральной нервной системы и кроветворения. Дефицит витамина В<sub>6</sub> у человека проявляется более отчетливо в младенческом возрасте и сопровождается конвульсиями и эпилептическими припадками. Синтезируется витамин В<sub>6</sub> растительными и микробными клетками. Наибольшее количество его — в печени, яйцах, дрожжах, моркови.

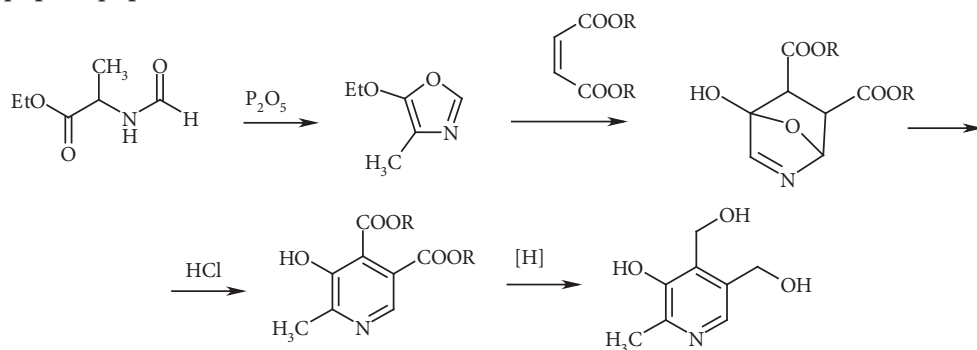
Химический синтез пиридоксина осуществляется методом Гуареши, основанном на использовании цианацетамида в качестве азотсодержащего соединения в конденсации с 1,3-дикарбонильными производными. После проведения стадии циклизации полученный 3-циано-4-этоксиметил-6-метилпиридон-2 подвергают модификации в несколько стадий. Для введения гидроксильной группы в положение 5 используют последовательность реакций нитрование — восстановление — диазотирование — замещение диазогруппы на гидроксил. По положению 2 проводят хлордезоксигенирование и восстановление связи С–Cl. Нитрильную группу восстанавливают до аминотимильной, затем превращают в гидроксиметильную через промежуточное образование соли диазония.

Этоксиметильную группу в положении 4 превращают в гидроксиметильную на последней стадии действием бромисто-водородной кислоты.



Следует отметить, что при использовании данного метода на стадии восстановления превращению подвергаются сразу три группы (нитрильная, нитро- и C–Cl), аминогруппа заменяется на гидроксильную также синхронно по двум положениям.

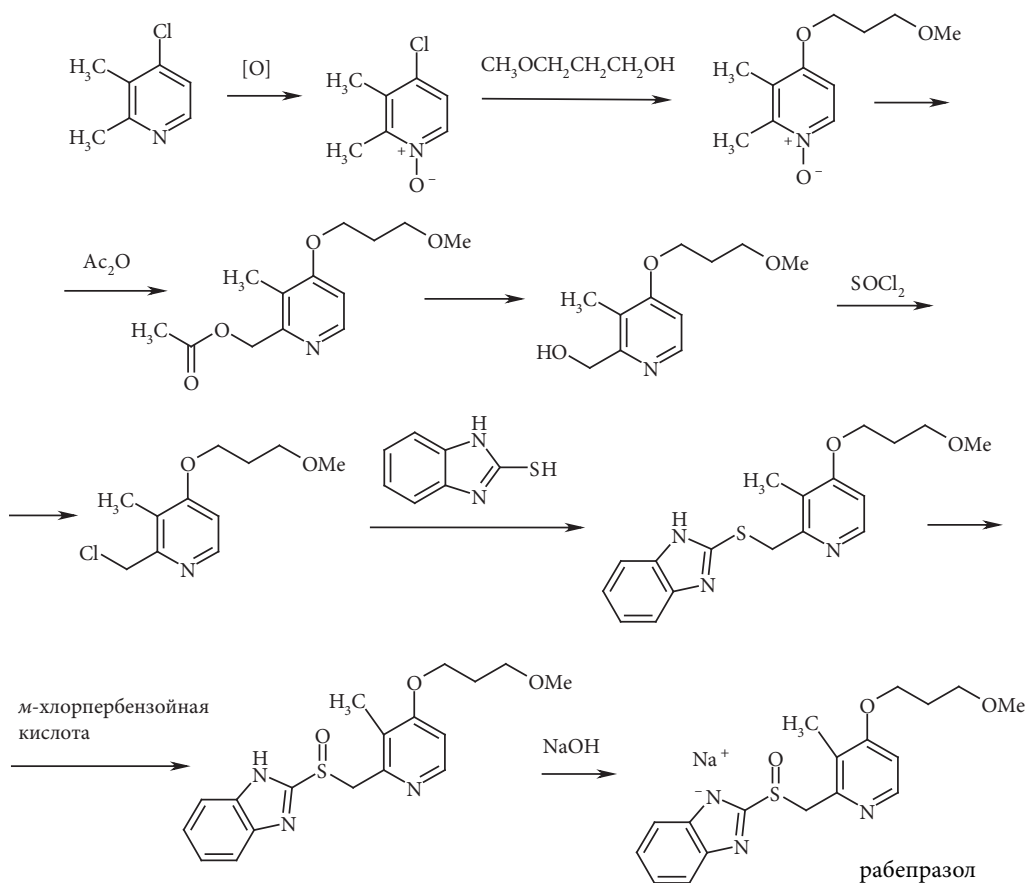
Альтернативный метод синтеза пиридоксина заключается в трансформации оксазольного кольца в пиридиновое, исходным реагентом является этиловый эфир N-формил-D,L-аланина:



**Рабепразол** — (RS)-2-[[[4-(3-метоксипропокси)-3-метил-2-пиридил)метил]-сульфинил]бензимидазол — противоязвенное биологически активное вещество. Синтез его осуществляют на основе 2,3-диметил-4-хлорпиридина по реакциям образования N-оксида, замещения хлора на остаток 3-метоксипропанола, превращения метильной группы в положении 2 в ацетоксиметильную под действием уксусного ангидрида, гидролиза сложноэфирной группы, замещения



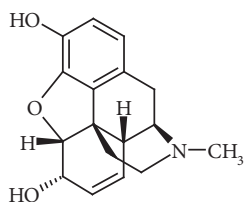
гидроксильной группы на хлор, замещения хлора на остаток 2-меркаптобенз-имидазола, формирования *S*-оксида и образования натриевой соли.



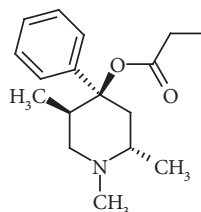
### 2.1.3. Производные пиперидина

Большое количество анальгетиков относится к производным пиперидина.

**Тримеперидин** (Промедол) — 1,2,5-триметил-4-фенил-4-пропионилокси-пиперидин — синтетическое производное 4-фенилпиперидина и по химическому строению может рассматриваться как аналог фенил-N-метилпиперидиновой части молекулы морфина.

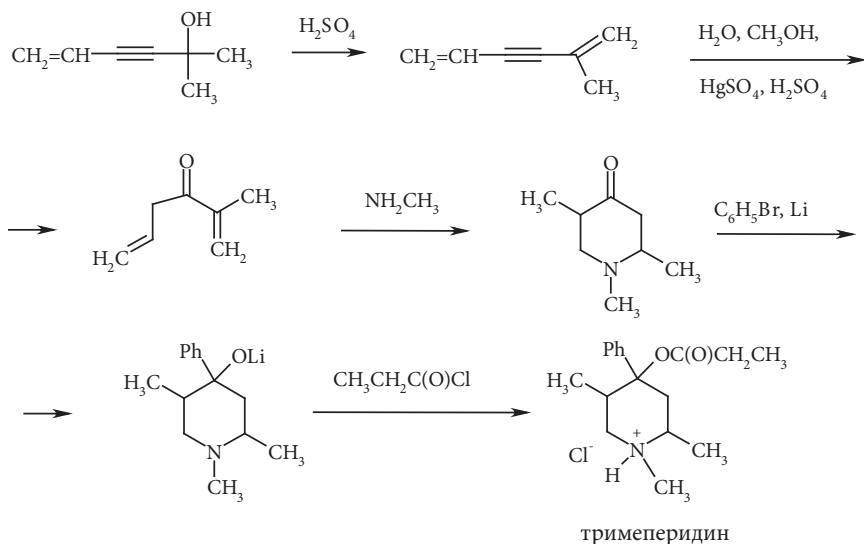


морфин

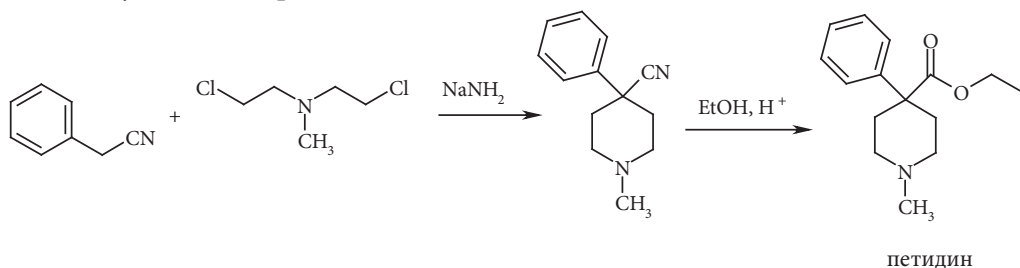


тримеперидин

Синтезируют тримеперидин на основе 1,2,5-триметилпиперидин-4-она, который получают из диметилвинилэтинилкарбинола (продукта реакции Фаворского между винилацетиленом и ацетоном). Дегидратация приводит к винилизопропенилацетилену, который подвергается реакции Кучерова с образованием винилизопропенилкетона. Далее осуществляют гетероциклизацию последнего с метиламином, присоединение фениллития по карбонильной группе и взаимодействие с пропионилхлоридом.

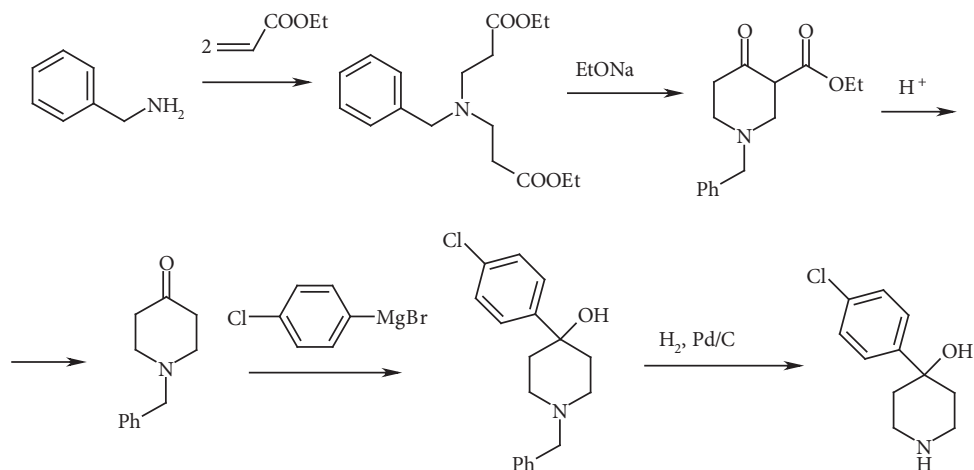


**Петидин** (Меперидин) — этиловый эфир 1-метил-4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты, относится к синтетическим опиоидным анальгетикам. Синтез осуществляется алкилированием бензилцианида по метиленовой группе действием N,N-бис(2-хлорэтил)-N-метиламина в присутствии амида натрия, образовавшийся 1-метил-4-фенил-4-цианопиперидин подвергают этанолизу в кислой среде.

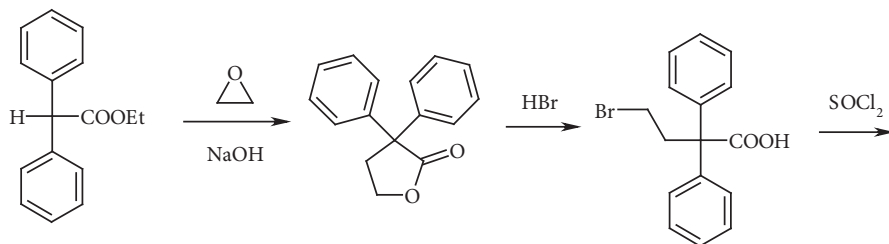


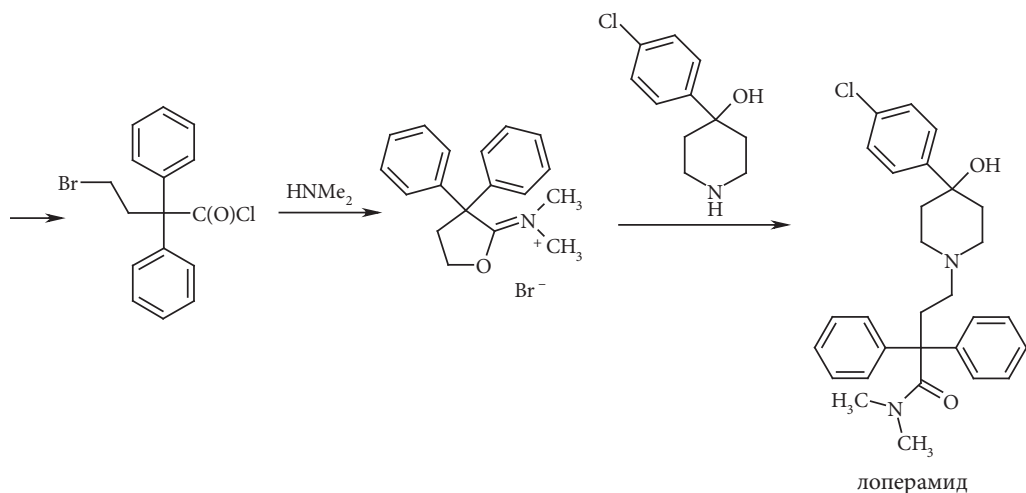
**Лоперамид** (Имодиум) — 1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-N,N-диметил- $\alpha,\alpha$ -дифенил-1-пиперидинбутирамид — синтезируют алкилированием 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидина действием N,N-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромида в присутствии основания.

4-(4-Хлорфенил)-4-гидроксипиперидин получают реакцией 1-бензилпиперидин-4-она с 4-хлорфенилмагнийбромидом и последующим дебензилированием действием водорода на палладиевой черни. Исходный 1-бензилпиперидин-4-он образуется при внутримолекулярной конденсации Дикмана N-бензил-N,N-бис(β-карбоэтоксиэтил)амин (продукта присоединения бензиламина к этилакрилату) с последующим кислотным гидролизом и термическим декарбоксилированием.



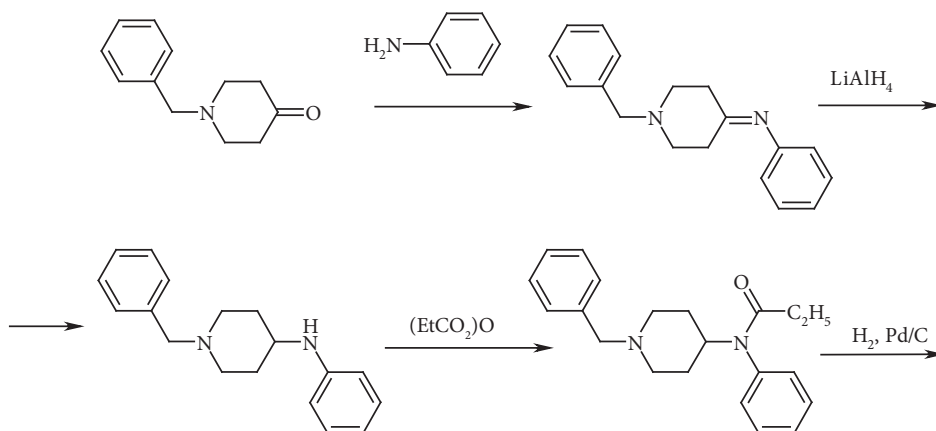
N,N-Диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромид синтезируют из этилового эфира дифенилуксусной кислоты, который при взаимодействии с окисью этилена в присутствии гидроксида натрия образует 2,2-дифенилбутиролактон. Последний при взаимодействии с бромистым водородом в уксусной кислоте подвергается раскрытию лактонного кольца и трансформируется в 2,2-дифенил-4-бромбутановую кислоту, которую превращают в хлорангидрид действием тионилхлорида. Наконец, хлорангидрид циклизуется в N,N-диметил-(3,3-дифенилтетрагидро-2-фурилиден)аммоний бромид при обработке водным раствором диметиламина. Реакция этой соли с 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидином приводит к целевому лоперамиду.

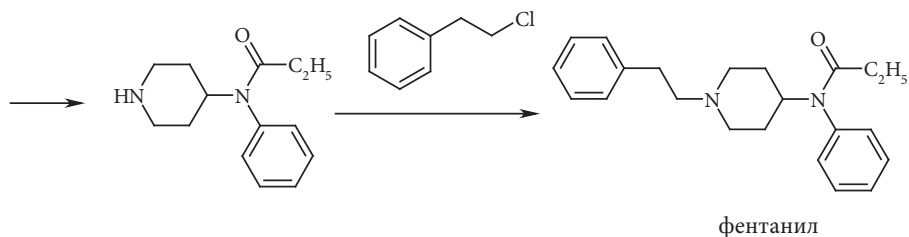




Лоперамид был разработан в компании Janssen Pharmaceutica в 1969 г., он применяется для лечения диареи, вызванной гастроэнтеритом и воспалительными заболеваниями кишечника.

**Фентанил** (Лепрофен) — 1-фенэтил-4-N-пропиониланилино-пиперидин — по анальгетическому действию превосходит морфин в 100 раз. Как и в случае лоперамида, синтез фентанила осуществляют из 1-бензилпиперидин-4-она. В результате конденсации этого реагента с анилином образуется основание Шиффа, двойную связь  $N=C$  восстанавливают действием литийалюминий-гидрида, полученный 1-бензил-4-анилинопиперидин ацилируют пропионовым ангидридом. Образовавшийся 1-бензил-4-N-пропиониланилинопиперидин подвергают дебензилированию действием водорода на палладиевой черни в качестве катализатора, затем 4-N-пропаноиланилинопиперидин подвергают N-алкилированию действием 2-фенилэтилхлорида.

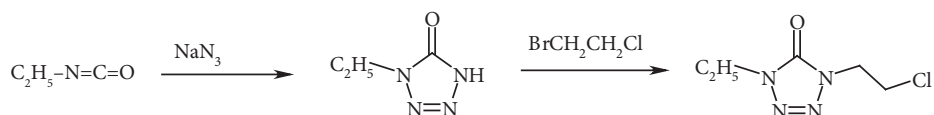


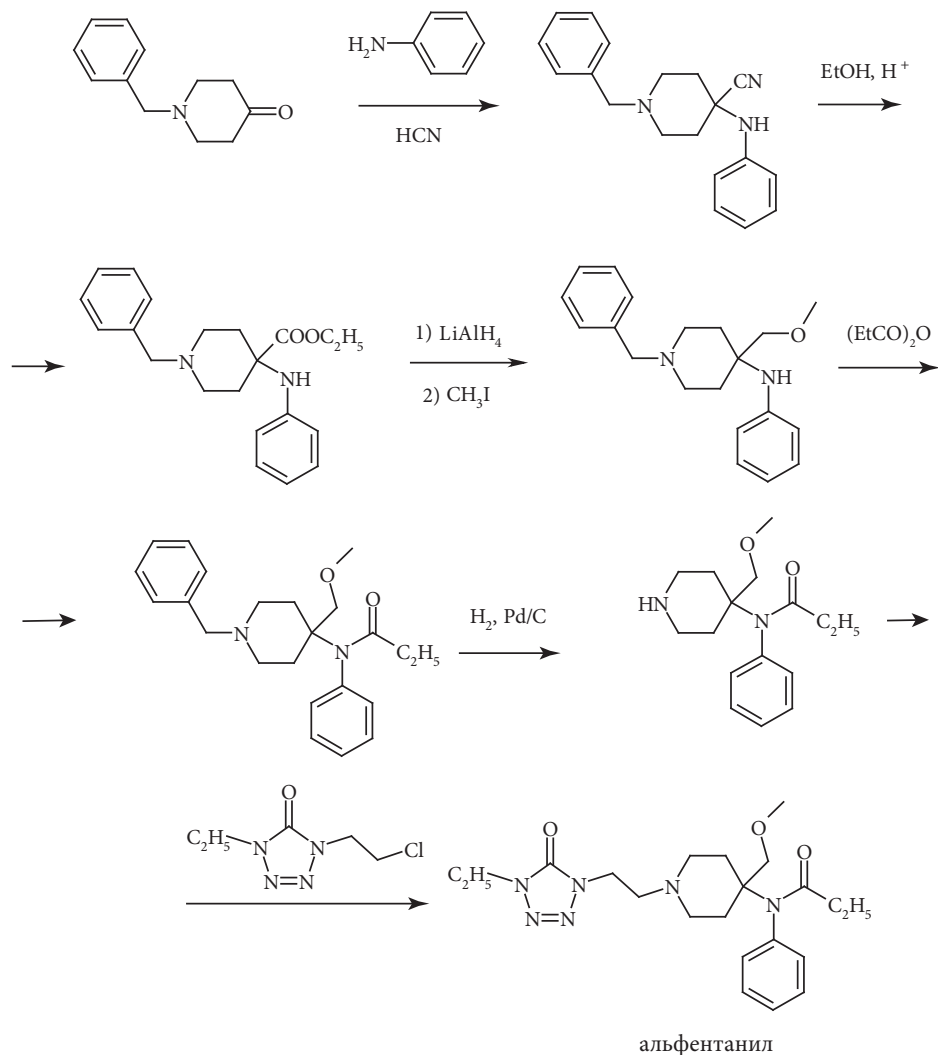


**Альфентанил** (Рапифен) — N-{1-[2-(4-этил-4,5-дигидро-5-окси-1H-тетразол-1-ил)этил]-4-(метоксиметил)-4-пиперидин}анилинопропионамид — представитель анилидопиперидинов. Он отличается от фентанила тем, что имеет второй заместитель в положении 4 пиперидинового фрагмента, а также наличием тетразолонового заместителя вместо фенильного в арилэтильном заместителе при атоме азота в положении 1 пиперидина.

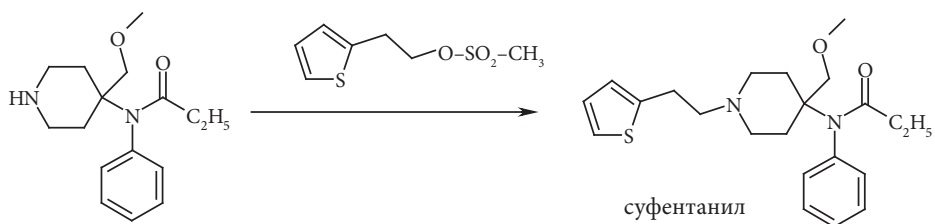
Синтез альфентанила заключается в алкилировании N-[(4-метоксиметил)-4-пиперидил]пропионанилида действием 1-(4-этил-4,5-дигидро-5-оксо-1H-тетразол-1-ил)этил-2-хлорида. N-[(4-Метоксиметил)-4-пиперидил]пропионанилид синтезируют из 1-бензилпиперидин-4-она конденсацией с анилином в присутствии цианисто-водородной кислоты. Образовавшийся 4-анилино-4-циано-1-бензилпиперидин подвергается этанолизу, 4-анилино-4-карбоэтокси-1-бензилпиперидин восстанавливают литийалюминийгидридом до 4-анилино-4-гидроксиметил-1-бензилпиперидина, который затем метилируют йодистым метилом до 4-анилино-4-метоксиметил-1-бензилпиперидина. Полученный продукт ацилируют пропионовым ангидридом с образованием 1-бензил-4-метоксиметил-4-N-пропионил-анилинопиперидина, который подвергается дебензилированию ( $H_2$ , Pd/C).

1-(4-Этил-4,5-дигидро-5-оксо-1H-тетразол-1-ил)этил-2-хлорид синтезируют из этилизоцианата и азиды натрия, продуктом [2+3]-циклоприсоединения является 4-этил-4,5-дигидро-5-оксо-1H-тетразол, он подвергается алкилированию 1-бром-2-хлорэтаном с образованием интермедиата, который реагирует с N-[(4-метоксиметил)-4-пиперидил]пропионанилидом, давая альфентанил.

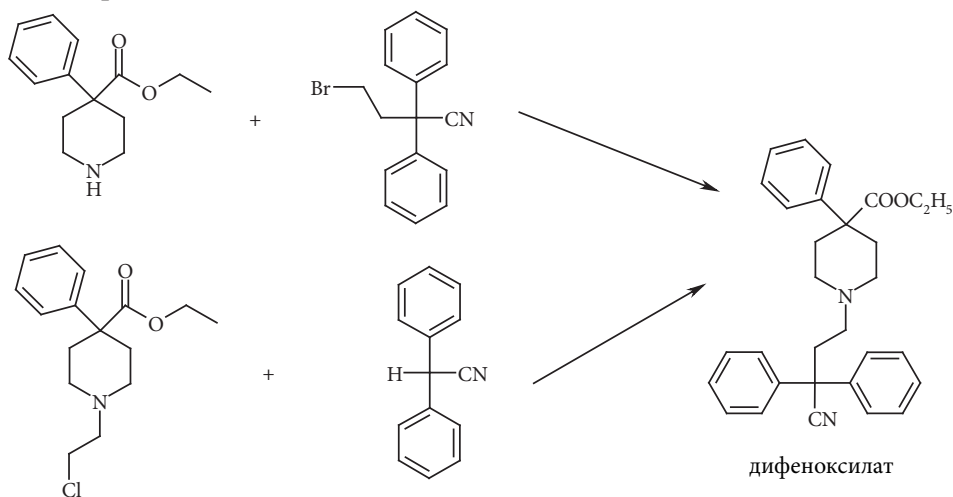




**Суфентанил** — N-[4-(метоксиметил)]-1-[2-(2-тиенил)этил]-N-фенилпропионамид — аналог альфентанила, который отличается заместителем при атоме азота пиперидинового цикла. На последней стадии синтеза 4-метоксиметил-4-N-пропиониланилинопиперидин взаимодействует с 2-гидроксиэтил-тиофен-метансульфонатом.

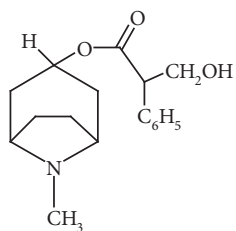


**Дифеноксилат** (Ломотил) — этиловый эфир 1-(3-циано-3,3-дифенилпропил)-4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты — используют при диарее. Один способ синтеза этого соединения заключается в алкилировании этилового эфира 4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты, который, в свою очередь, получают из 1-бензил-4-фенил-4-цианопиперидина путем этанолиза в присутствии кислоты и дебензилирования, действием 2,2-дифенил-4-бромбутиронитрила. Второй способ основан на алкилировании дифенилацетонитрила этиловым эфиром 1-(2-хлорэтил)-4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты, полученным по реакции этилового эфира 4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты с  $\beta$ -хлорэтанолом (или этиленоксидом с последующим замещением гидроксильной группы гидроксиэтильного производного на хлор действием тионилхлорида).

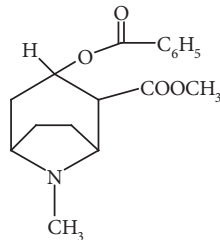


#### 2.1.4. Производные тропана

В ряду каркасных (мостиковых) производных пиперидина — производных тропана — имеются важные биологически активные вещества природного происхождения. Наиболее известные из них — алкалоиды атропин и кокаин, для которых найдены способы полного синтеза.



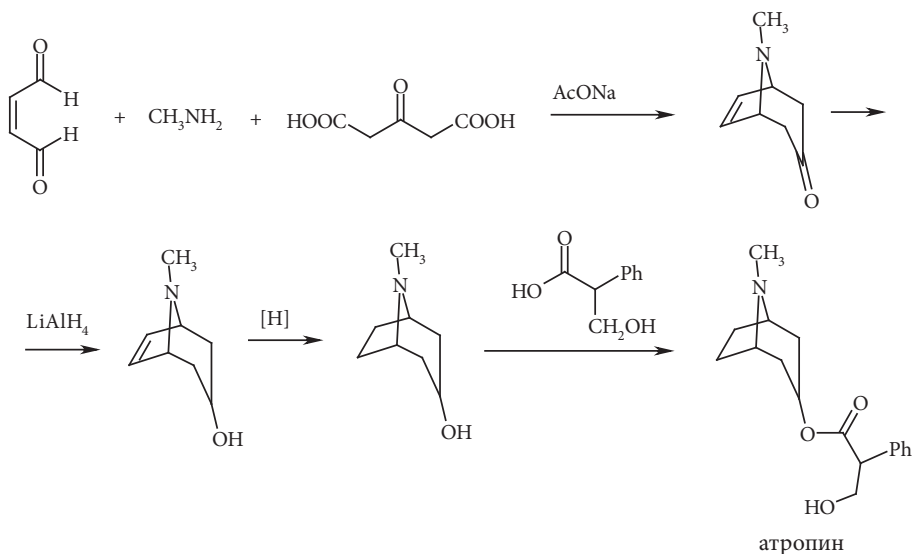
атропин



кокаин

**Атропин** — *D,L*-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иловый эфир  $\alpha$ -гидроксиметилфенилуксусной кислоты — применяют в глазной практике для расширения зрачка с диагностической целью. Выделен атропин был из корня беладонны. Этот алкалоид сильно возбуждает центральную нервную систему, вызывая своеобразное опьянение и галлюцинации, за которыми следуют упадок сил и сонливость. На нервные окончания атропин действует парализующе. Дыхание сначала усиливается, потом ослабевает, и смерть наступает от его остановки. Способность атропина расширять зрачок обусловлена параличом окончания глазодвигательного нерва (даже  $4 \cdot 10^{-6}$  г данного вещества вызывают расширение зрачка).

Синтез атропина осуществляют конденсацией малеинового альдегида с метиламином и ацетондикарбоновой кислотой. Образовавшийся тропенон подвергают восстановлению по карбонильной группе, полученный тропенол гидрируют по двойной связи, затем тропин этерифицируют соответствующей карбоновой кислотой.



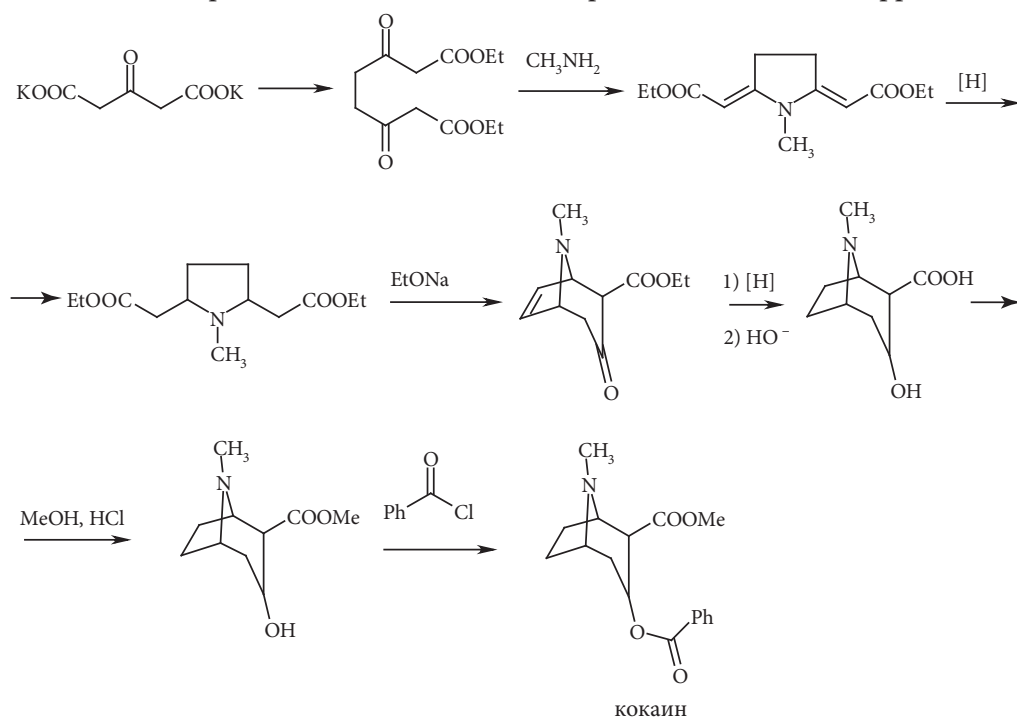
**Кокаин** — метиловый эфир (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(бензоилокси)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты — мощное психоактивное стимулирующее вещество, получаемое из южно-американского растения кока (*Erythroxylon coca*). Листья этого кустарника, содержащие от 0,5 до 1 % кокаина, использовали еще в древности. Жевание листьев коки помогало индейцам древней империи инков (территория современных Перу, Боливии, Эквадора и Колумбии) переносить высокогорный климат. Такой способ употребления кокаина не вызывал столь распространенной ныне наркотической зависимости, поскольку содержание кокаина в листьях невелико.

Впервые кокаин выделили из листьев коки в Германии в 1855 г. В XIX в. он долгое время считался чудодейственным средством. Его назначали при брон-



химальной астме, расстройствах пищеварительной системы, «общей слабости» и даже при алкоголизме и морфинизме. Оказалось также, что кокаин блокирует проведение нервами болевых импульсов и потому является мощным анестезирующим средством. Раньше его часто использовали для местной анестезии при хирургических операциях, в том числе глазных. Однако к началу XX в. стало ясно, что употребление кокаина приводит к наркомании и серьезным психическим расстройствам, а иногда и к смертельному исходу, поэтому его применение в медицине резко сократилось.

Исторически первый синтез кокаина был основан на использовании калиевой соли ацетондикарбоновой кислоты, которая при электролизе превращается в диэтиловый эфир сукцинилдиуксусной кислоты. Последний реагирует с метиламином с образованием 1-метил-2,5-дикарбэтоксиметилиденпирролидина.

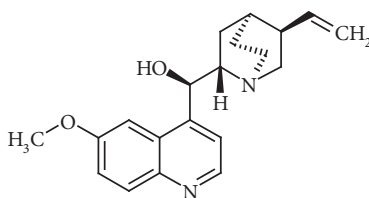


Путем восстановления двойных связей получают 1-метил-2,5-дикарбэтоксиметилпирролидин, который подвергается внутримолекулярной циклизации по Дикману в присутствии этоксида натрия с образованием этилового эфира тропин-2-карбоновой кислоты. Затем осуществляют восстановление кетогруппы, гидролиз этоксикарбонильной группы, метилирование и бензоилирование гидроксильной группы. Результатом синтеза является *D,L*-кокаин, для разделения изомеров получают бромкамфор-*R*-сульфониевую соль, затем проводят гидролиз и повторное бензоилирование.

## 2.2. Производные хинолина

### 2.2.1. Соединения с противомаларийной активностью

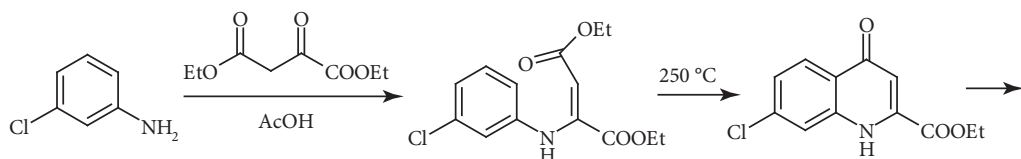
Хинолиновый фрагмент содержит известный алкалоид **хинин**. Первое письменное сообщение о замечательном действии коры хинного дерева появилось в 1632 г. В нем говорилось, что кора эта, измельченная в порошок и употребленная в напиток, вылечивает лихорадку. До Второй мировой войны хинин являлся единственным антималярийным препаратом, хотя он дает побочные эффекты — головные боли, шум в ушах. Когда доставку хинной коры с Явы прервала война, были предприняты чрезвычайные меры для получения синтетических антималярийных препаратов.

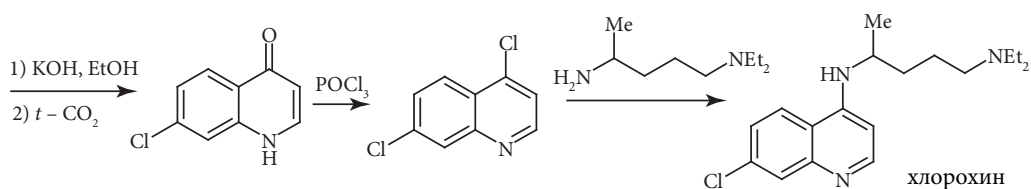


хинин

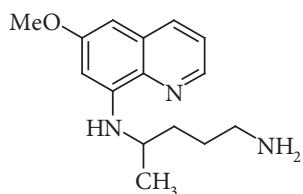
**Хлорохин** (Делагил) — N4-(7-хлор-4-хинолинил)-N',N'-диэтил-1,4-пентандиамин — одно из наиболее эффективных и широко используемых противомаларийных биологически активных веществ. Он вызывает гибель бесполой эритроцитарных форм плазмодий всех видов. Показаниями к применению хлорохина служат острые проявления малярии всех видов и химиопрофилактика. Кроме того, хлорохин обладает антиаритмической активностью. Полагают, что в основе терапевтического действия хлорохина при ревматоидном артрите лежит иммуносупрессивное действие, преимущественное влияние на метаболизм иммунокомпетентных клеток, а также на метаболизм соединительной ткани.

Синтезируют хлорохин, последовательно проводя указанные ниже реакции: конденсацию 3-хлоранилина с диэтиловым эфиром 2-оксопентандионовой кислоты; внутримолекулярную термическую циклизацию; гидролиз этоксикарбонильной группы и декарбоксилирование; хлордезоксигенирование и замещение атома хлора на остаток амина.

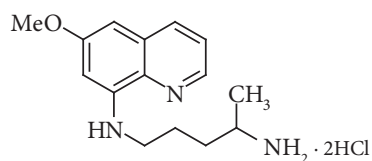




Примахин и хиноцид — тоже противомалярийные биологически активные вещества хинолинового ряда.

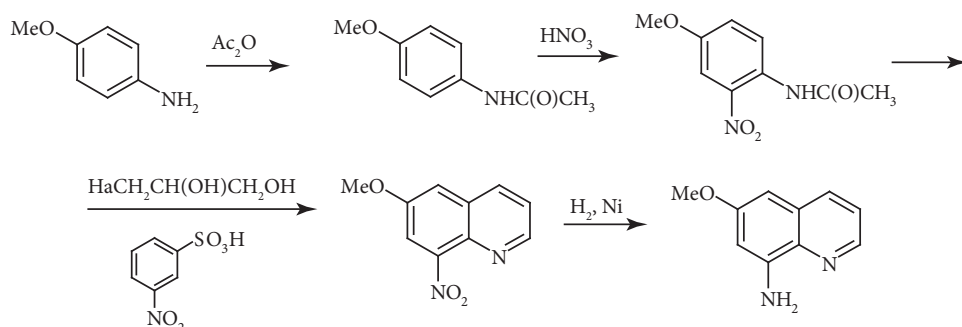


примахин (в виде дифосфата)



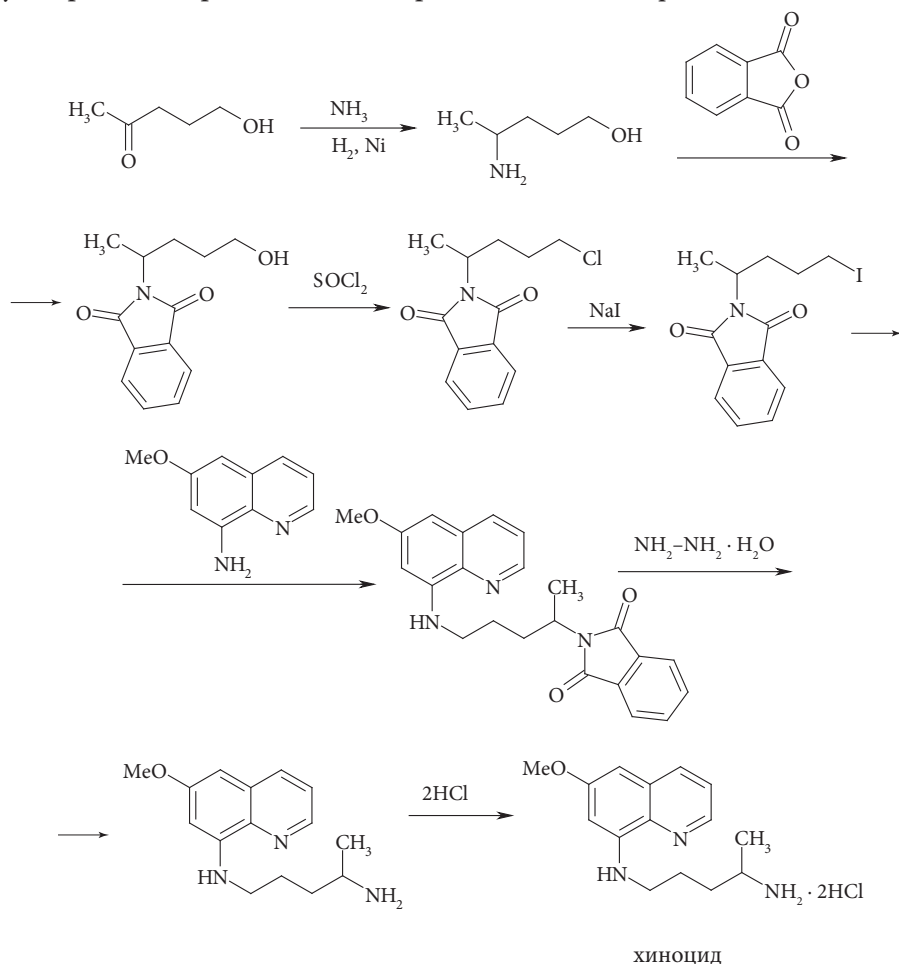
хиноцид

**Хиноцид** — 8-[(4-аминопентил)амино]-6-метоксихинолин — действует на параэритроцитарные формы малярийного паразита, обуславливающие отдаленные рецидивы. Применяют хиноцид для предупреждения не только отдаленных рецидивов трех- и четырехдневной малярии, но и проявлений вызванной этими формами малярии после прекращения химиопрофилактики при имевшем место высоком риске заражения. Сотрудниками ВНИХФИ была разработана схема синтеза хиноцида из *p*-метоксианилина. Сначала проводят нитрование в ортоположение к аминогруппе (используя ацильную защиту), затем следует синтез Скраупа, для формирования пиридинового фрагмента используют глицерин. После восстановления нитрогруппы получают 6-метокси-8-аминохинолин.



Для введения необходимого заместителя к аминогруппе в положении 8 используют фталимидную защиту. Защитную группировку вводят в 4-амино-

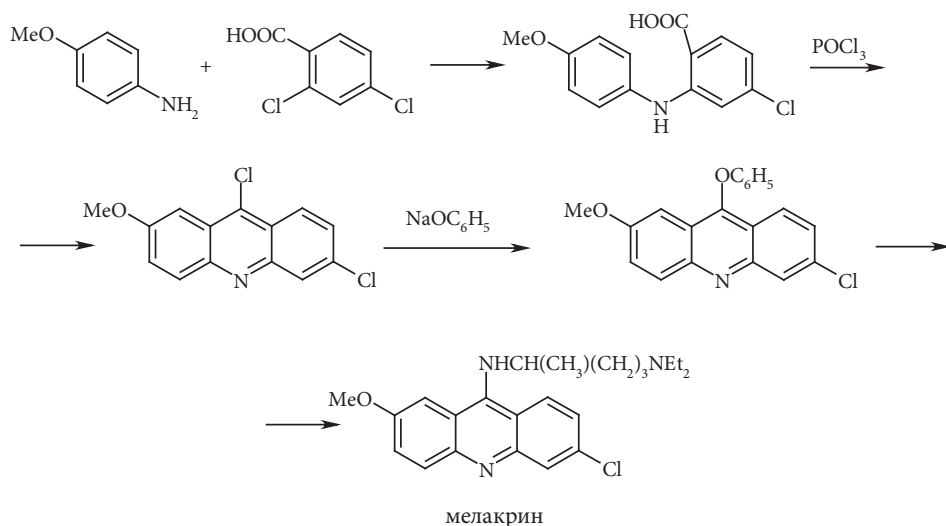
пентанол-1, затем осуществляют замещение гидроксильной группы на хлор, замену хлора на йод, реакцию алкилирования и снятия фталимидной защиты.



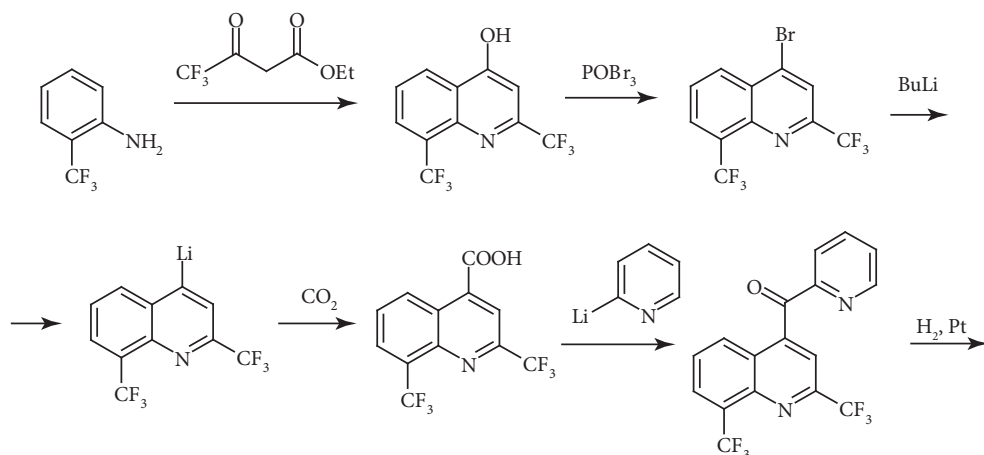
**Мелакрин** (Акрихин) — (*R,S*)-2-метокси-6-хлор-9-(1-метил-1-диэтиламинобутиламино)акридин — по характеру противомалярийного действия близок к хлорохину. В связи с тем, что мелакрин менее активен и, кроме того, вызывает окрашивание кожи и слизистых оболочек, в настоящее время его как противомалярийное средство практически не применяют. Это биологически активное вещество используют также как противоглистное средство и назначают при красной волчанке, кожном лейшманиозе, псориазе, лямблиозе.

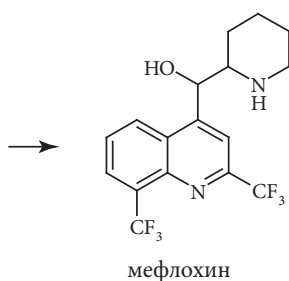
Синтез мелакрина начинают с конденсации 2,4-дихлорбензойной кислоты с *n*-аниридином, полученную хлордифениламино-карбоновую кислоту превращают в замещенный 9-хлоракридин кипячением в хлорокиси фосфора. При взаимодействии 9-галогенакридина с фенолятом натрия образуется 9-феноксиакридин. Его реакция с 2-аминопентил-5-диэтиламином дает основание

мелакрина. Следует отметить, что в реакцию нуклеофильного замещения мог бы вступить и сам 9-хлоракридин, но при этом образуется некоторое количество продукта дизамещения, освободиться от которого довольно трудно, поэтому предпочитают реакцию с менее активным фениловым эфиром. Кроме того, 9-хлоракридин является лакриматором, и его очистка связана с определенными трудностями.



**Мефлохин** — [(*R*\*,*S*\*)-2,8-бис(трифторметил)хинолин-4-ил]-(2-пиперидил)метанол — активен против малярии, вызываемой хлорохинустойчивыми, пириметамин-сульфадоксинустойчивыми или множественно-резистентными штаммами *Plasmodium falciparum*. Синтезируют мефлохин из 2-трифторметиланилина и трифторацетоуксусного эфира.

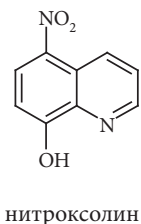
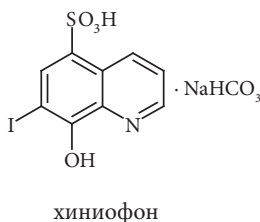
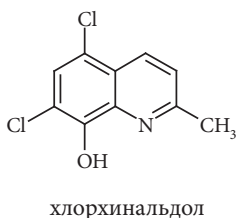
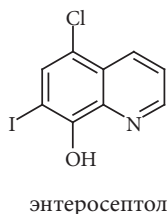
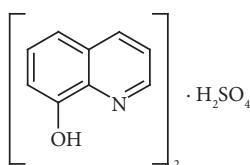




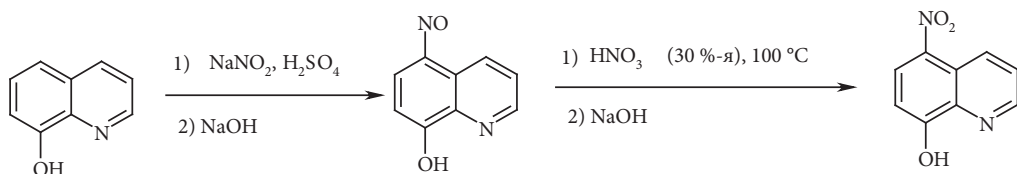
### 2.2.2. Производные 8-оксихинолина

Применяют эти биологически активные вещества при кишечных инфекционных заболеваниях (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, кишечные инфекции, вызванные стафилококком, протеем и другими энтеробактериями, а также дисбактериоз).

**Нитроксолин** селективно ингибирует синтез бактериальной ДНК и оказывает действие на грамположительные микроорганизмы. Активен также в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, *Trichomonas vaginalis* и некоторых видов грибов *Candida*.

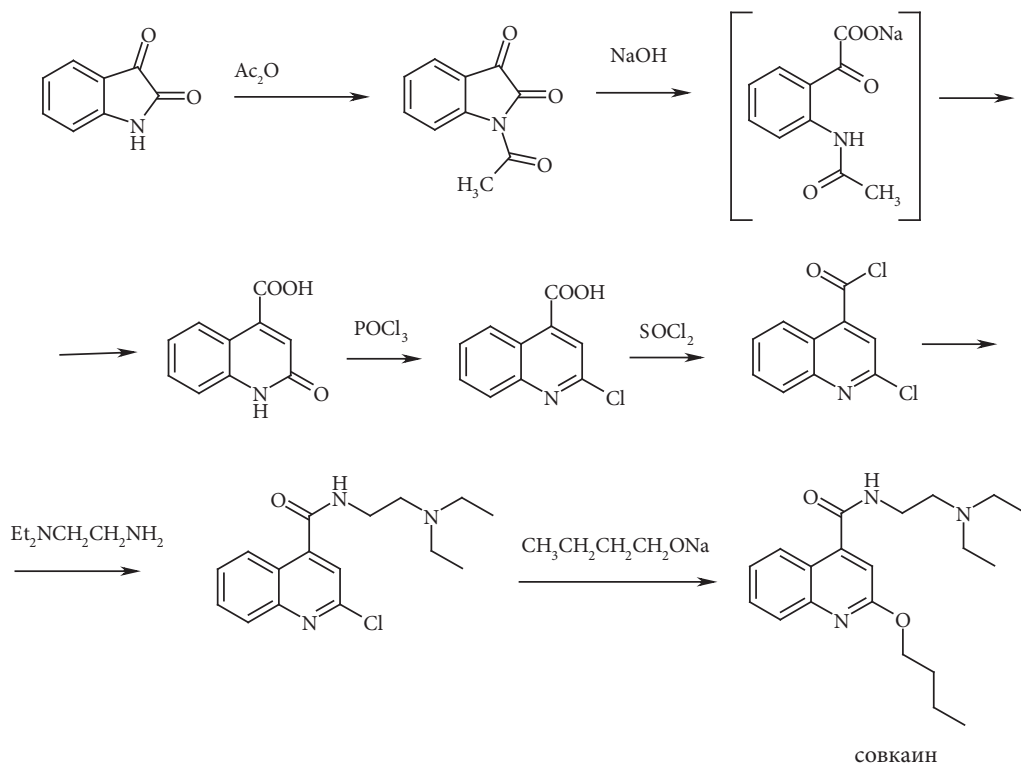


В синтезе нитроксолина используют последовательность реакций нитрозирование — окисление, в качестве окислителя применяют азотную кислоту:



**Совкаин** —  $\beta$ -диэтиламиноэтиленамид 2-бутоксидинхониновой кислоты — применяют для спинно-мозговой анестезии.

Синтез совкаина осуществляют путем трансформации 1-ацетилизатина в хинолин-2-он-4-карбоновую кислоту в присутствии щелочи (реакцией Пфидингера), хлордезоксигенирования, образования хлорангидрида, превращения хлорангидрида в амид и, наконец, замещения атома хлора в положении 2 на буюксигруппу.

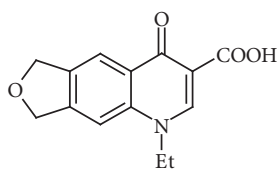


### 2.2.3. Производные фторхинолового ряда

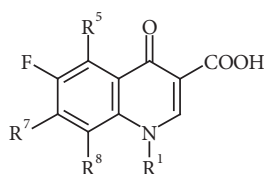
В последние три десятилетия антибактериальные биологически активные вещества фторхинолонового ряда прочно вошли в медицинскую практику.

Первым представителем данных соединений была *оксолиновая кислота*, обладающая широким спектром действия, в особенности против грамотрицательных бактерий.

Современные фторхинолоны — это фторсодержащие производные 4-хинолон-3-карбоновой кислоты.



оксолиниевая кислота



фторхинолоны

Более ранние фторхинолоны (норфлоксацин, пефлоксацин, эноксацин, флероксацин, ломефлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин) не имели столь широкого спектра действия, как у фторхинолонов III поколения (левофлоксацин, пазуфлоксацин, спарфлоксацин, клинафлоксацин, ситафлоксацин, trovафлоксацин, темафлоксацин, грепафлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин)<sup>5</sup>.

Фторхинолоновые антибактериальные агенты ингибируют репликацию и транскрипцию бактериальной ДНК путем стабилизации комплекса, образованного ею и бактериальной топоизомеразой.

Первые фторхинолоны ингибировали топоизомеразу II (ДНК-гиразу), что приводило к блокированию синтеза РНК на матрице ДНК и к гибели клеток, причем специфическое действие фторхинолонов на бактерии заключается в том, что они ингибируют ДНК-гиразу бактерий, но не связываются с ДНК-топоизомеразой клеток хозяина. В настоящее время в зависимости от блокируемого фермента бактерий различают фторхинолоны, ингибирующие либо топоизомеразу IV, либо ДНК-гиразу, либо оба эти фермента.

Фторхинолоны действуют избирательно, подавляя в бактерицидных концентрациях активность бактериальной ДНК-гиразы, и не влияют на связанные с ДНК процессы клеток млекопитающих.

Большинство фторхинолонов, вошедших в медицинскую практику, имеют в своей основе бициклическую систему 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. При ряде заболеваний перспективны полициклические фторхинолоны, к которым, например, относится левофлоксацин.

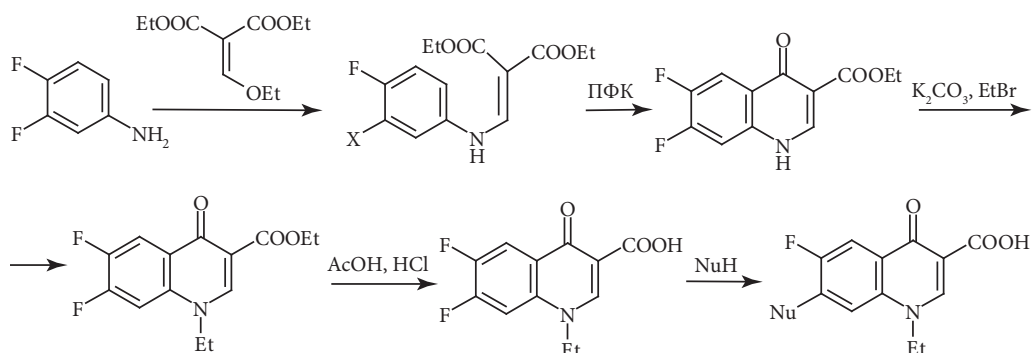
Существует два принципиальных подхода к синтезу бициклических хинолин-4-он-3-карбоновых кислот.

Первый подход основан на использовании фторированных анилинов в качестве исходных соединений и состоит в конденсации их с этоксиметилен-малонатом с образованием енаминов. Внутримолекулярная циклизация енаминов под действием полифосфорной кислоты (ПФК) (реакция Гоулда — Джекобса) приводит к образованию соответствующих фторхинолонов. Алкилирование

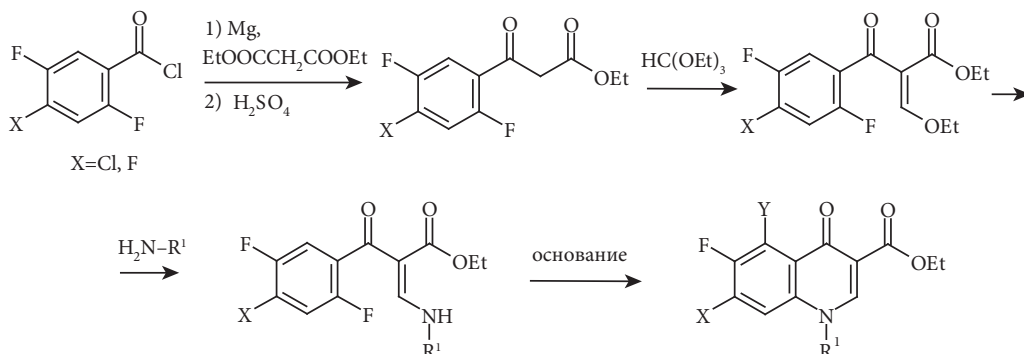
<sup>5</sup> См.: Фторхинолоны: синтез и применение / В. Н. Чарушин, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, О. Н. Чупахин. М. : Физматлит, 2013. 320 с.



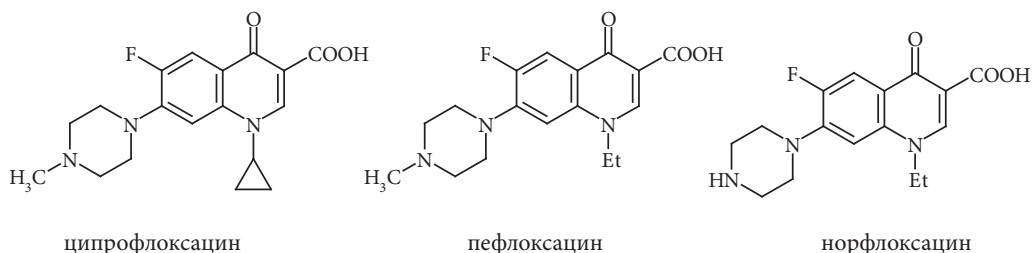
фторхинолонов обычно осуществляют алкилбромидом в присутствии  $K_2CO_3$  в этилацетате, содержащем триэтиламин.



Второй подход предполагает использование фторсодержащих бензоильных производных в качестве строительных блоков, ключевыми интермедиатами в данном случае являются бензоилакрилаты. Циклизацию енаминов осуществляют нагреванием в ДМФА в присутствии карбоната калия, в этилацетате в присутствии гидрида натрия или при других основных условиях.



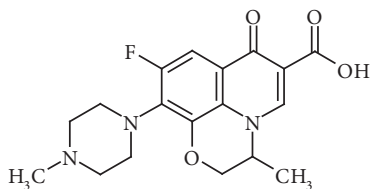
Ниже приведены структуры важнейших бициклических фторхинолонов.



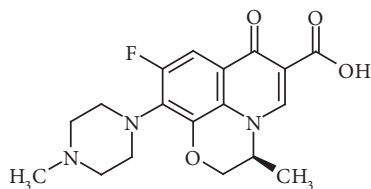
**Офлоксацин** (Таривид) —  $(\pm)$ -9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиродо[1,2,3-de]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота — влияет преимущественно на грамотрицательные бактерии. Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков

и к сульфониламидам. Применяют офлоксацин при инфекциях дыхательных путей, уха, горла, носа, кожи, мягких тканей, остеомиелите, инфекционных заболеваниях органов брюшной полости, почек, мочевыводящих путей, простатите, инфекционных гинекологических заболеваниях, гонорее. Имеются данные об активности офлоксацина в отношении микобактерий туберкулеза и целесообразности его применения в комплексной терапии больных туберкулезом.

Важно отметить, что офлоксацин представляет собой смесь двух энантиомеров. Активность **левофлоксацина** (*S*-(-)-офлоксацина) в 2 раза выше активности рацемата и в 128 раз выше активности *R*-изомера.

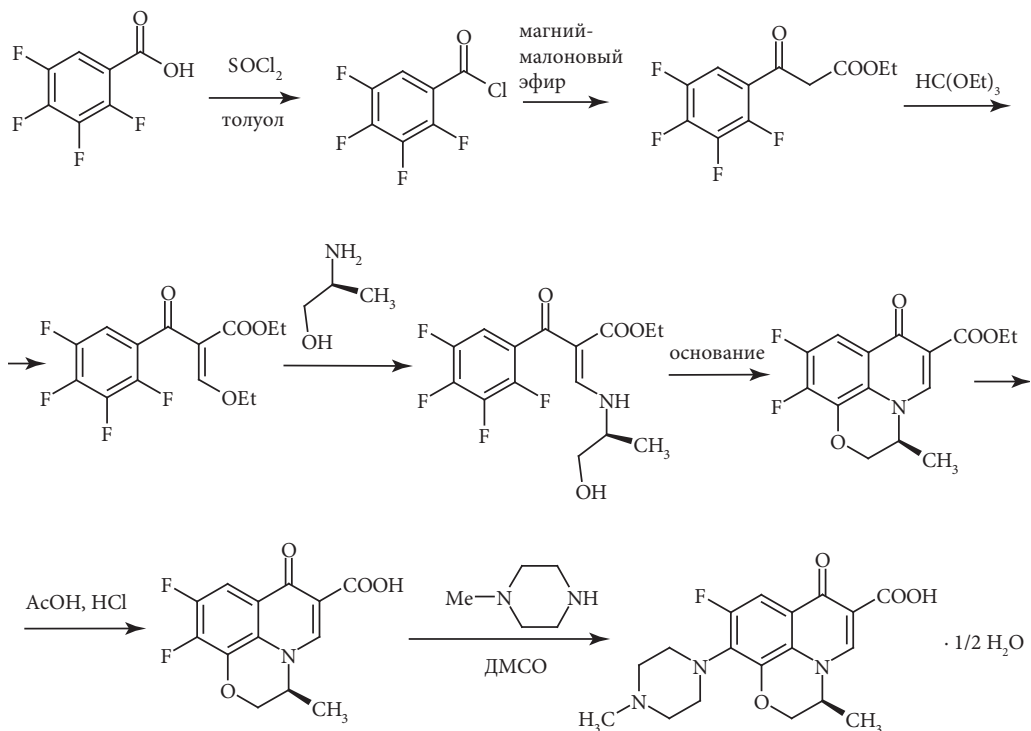


офлоксацин

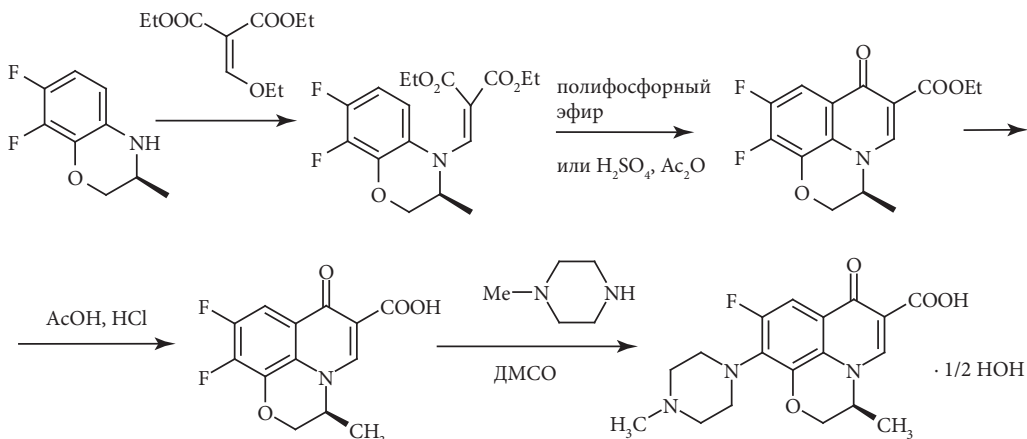


левофлоксацин

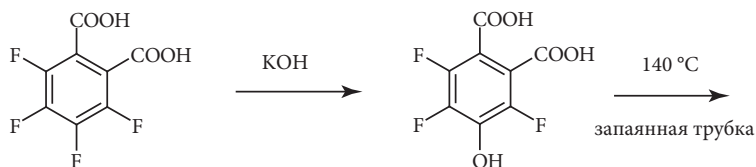
Один из методов синтеза левофлоксацина основан на использовании *S*-(-)-2-аминопропанола.

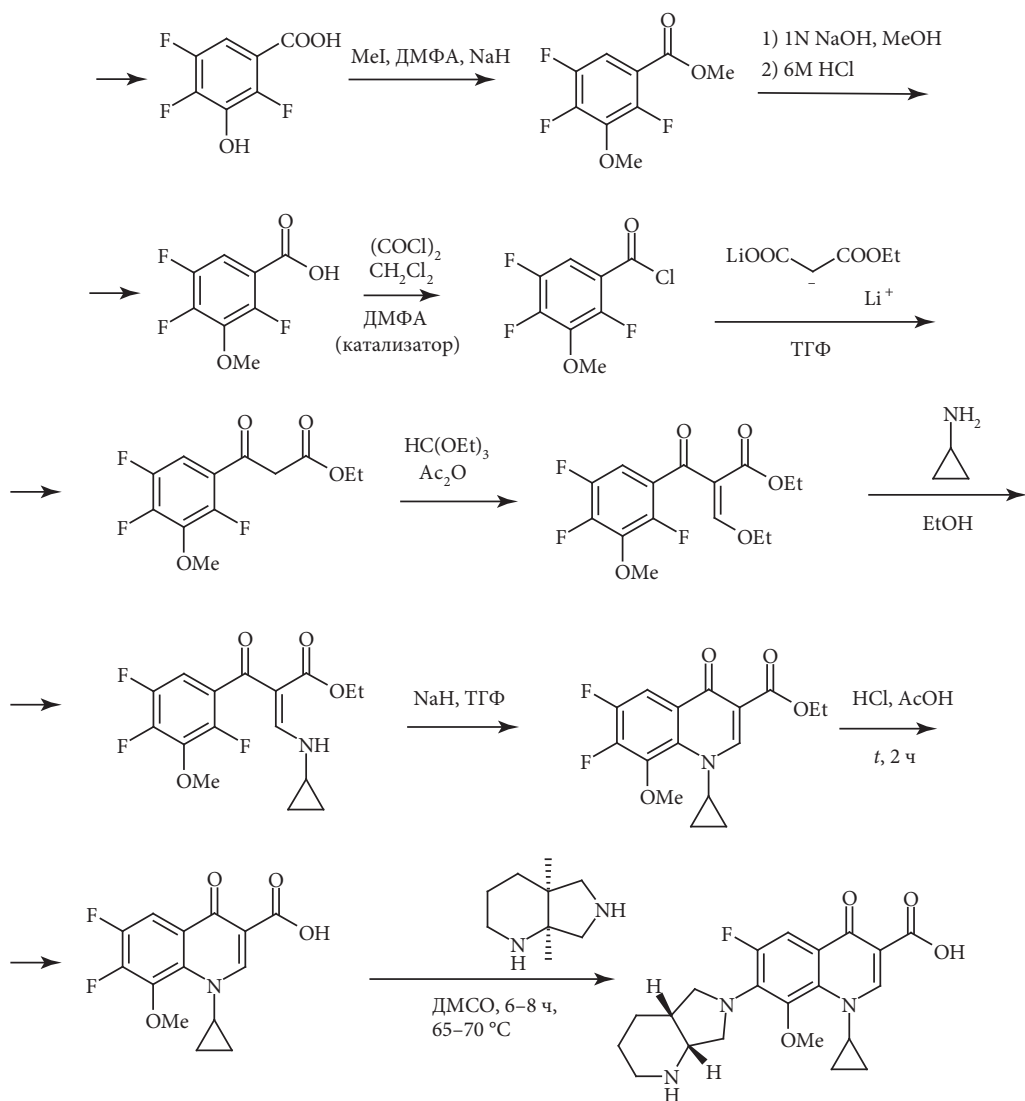


В Институте органического синтеза УрО РАН разработана технология получения левофлоксацина, основанная на кинетическом разделении рацематов 2-метилбензоксазина. Для разделения рацемата 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4Н-[1,4]бензоксазина был использован напроксен, на основе полученного этим методом оптически активного (*S*)-изомера 2-метилбензоксазина проводился синтез левофлоксацина:



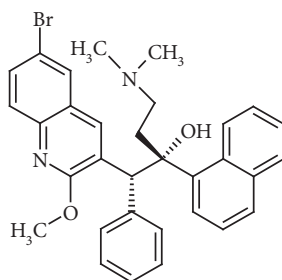
**Моксифлоксацин** (Авелокс) — 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4*aS*,7*aS*)октагидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота — синтезируют на основе 3-метокси-2,4,5-трифторбензойной кислоты, которую получают в несколько стадий из тетрафторфталевой кислоты. Этиловый эфир (3-метокси-2,4,5-трифторбензоил)уксусной кислоты образуется при взаимодействии 3-метокси-2,4,5-трифторбензоилхлорида с литиевой солью моноэтилового эфира малоновой кислоты. Далее осуществляют конденсацию с ортомуравьиным эфиром, замещение этокси группы на остаток циклопропиламина, внутримолекулярную циклизацию в присутствии гидроксида натрия, гидролиз этоксикарбонильной группы и замещение атома F(7) на остаток бициклического амина.





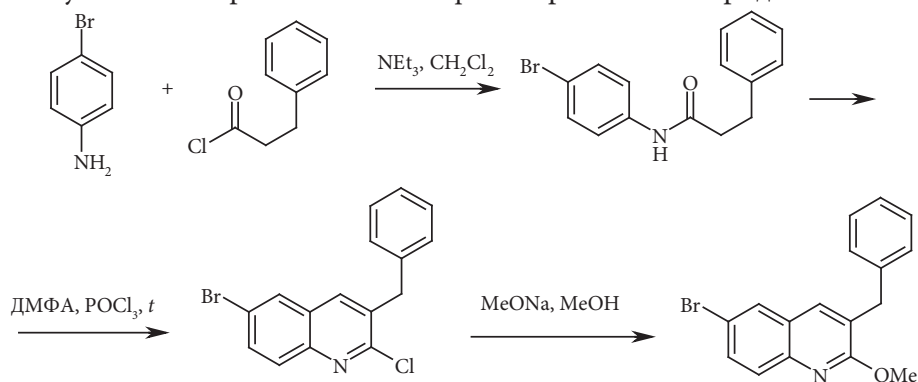
моксифлоксацин

**Бедаквилин** — (1*R*,2*S*)-1-(6-бromo-2-метокси-3-хинолил)-4-диметил-амино-2-(1-нафтил)-1-фенилбутан-2-ол — относится к группе диарилхинолинов — новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие этого биологически активного вещества обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) — фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

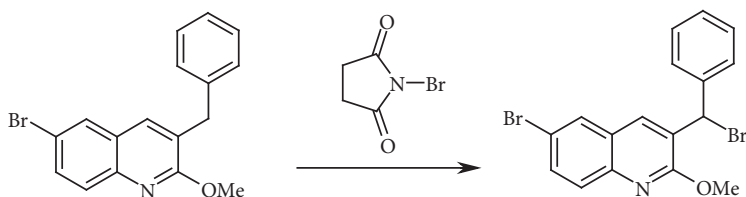


бедаквилин

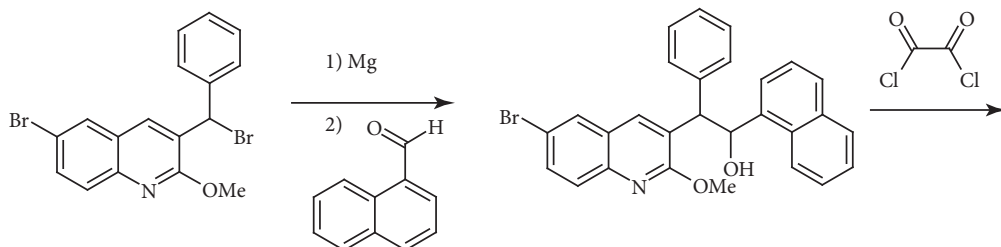
3-Бензил-6-бром-2-метоксихинолин — интермедиат в синтезе бедаквилина — получают из *p*-броманилина и 3-фенилпропионилхлорида:

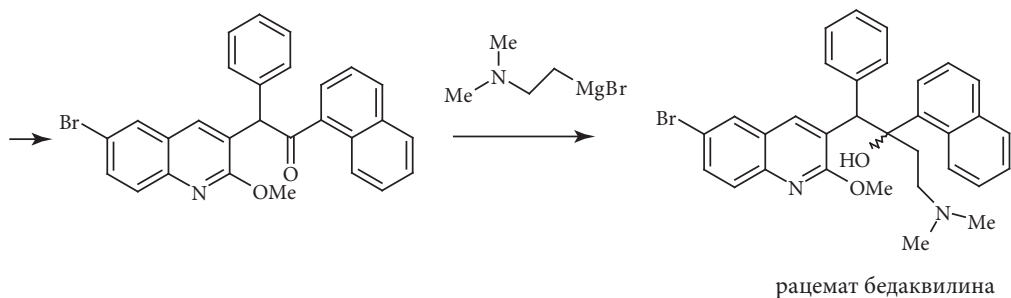


Далее осуществляют бромирование действием N-бромсукцинимидида:

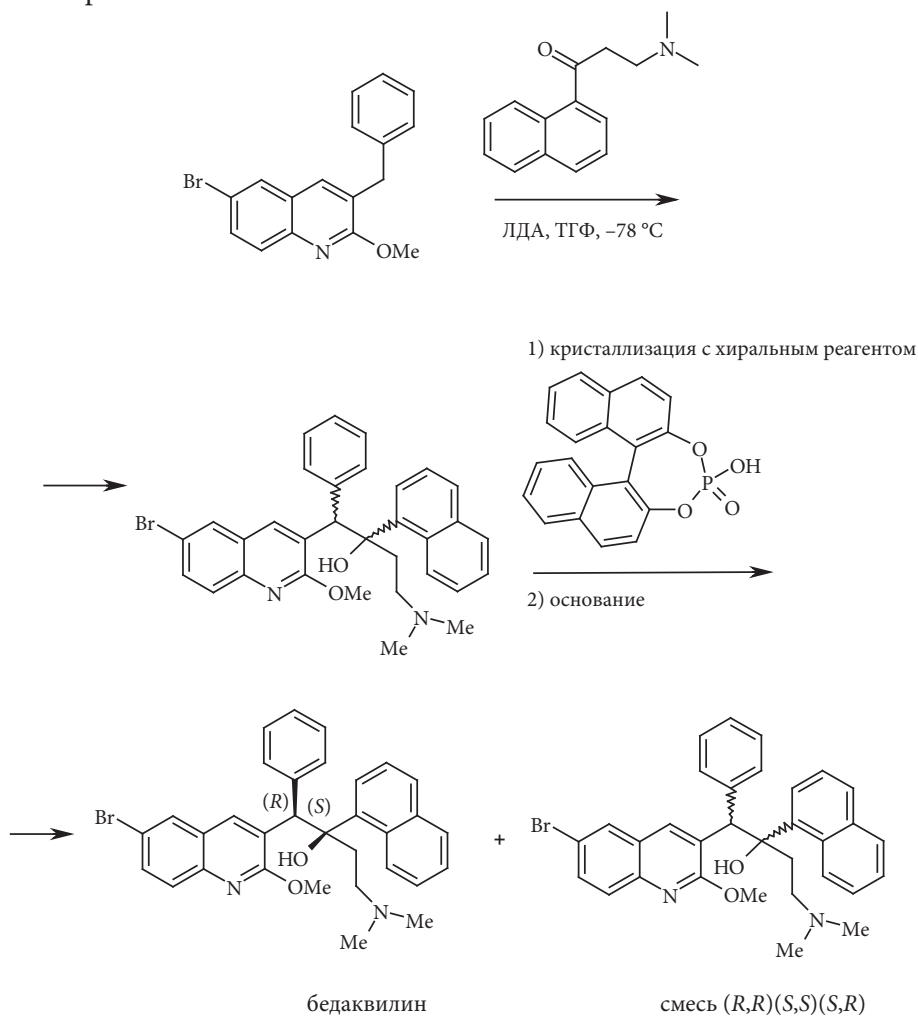


Дальнейшие стадии синтеза таковы: образование реактива Гриньяра и его взаимодействие с 1-нафталъдегидом, окисление до карбонильного соединения и, наконец, взаимодействие с реактивом Гриньяра приводят к рацемату бедаквилина.

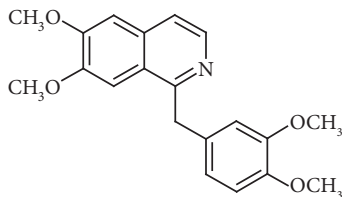




Промышленный метод, позволяющий получить чистый энантиомер, основан на конденсации 3-бензил-6-бром-2-метоксихинолина с 3-(диметиламино)-1-(1-нафтил)-1-пропаном в присутствии диизопропиламида лития (ЛДА). Полученную смесь  $(R,R)(S,S)(R,S)(S,R)$ -изомеров разделяют с использованием хирального реагента.

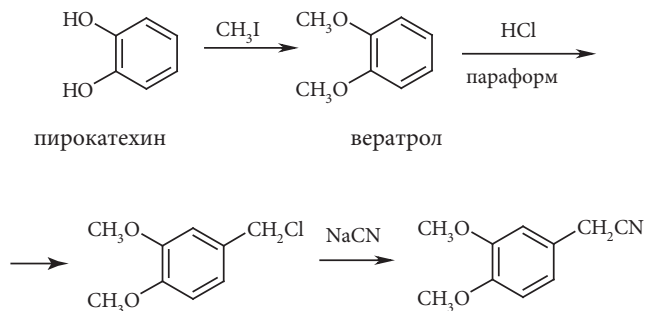


**Папаверин** — 1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолин — производное изохинолина, алкалоид, выделенный из опия. Применяется в качестве эффективного противосудорожного и сосудорасширяющего средства.

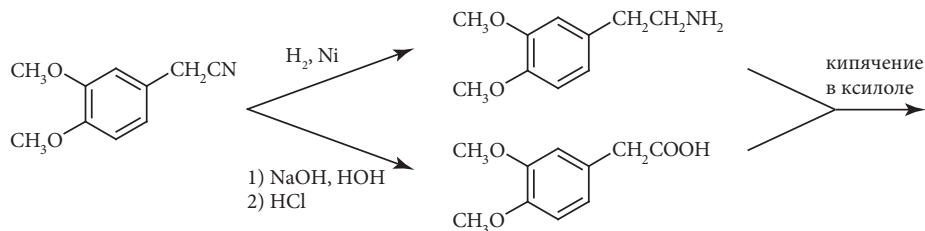


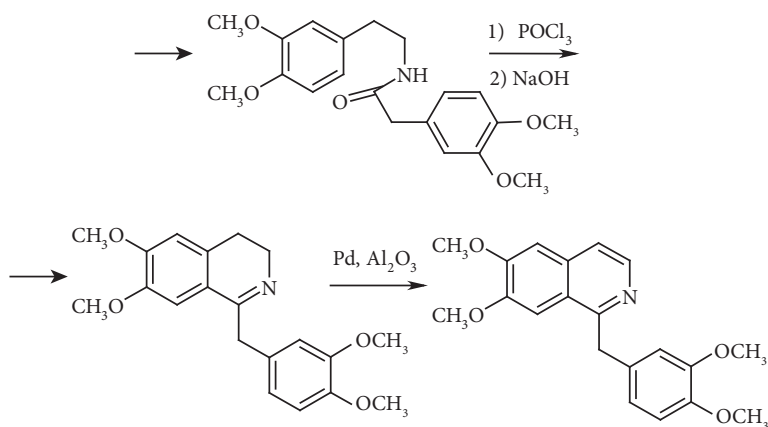
папаверин

В настоящее время папаверин получают исключительно химическим путем. В основе синтеза этого биологически активного вещества лежит метод построения изохинолинового кольца Бишлера — Напиральского (циклизация фенилэтиламидов в 3,4-дигидроизохинолины с последующим дегидрированием их до изохинолиновых структур). Производство синтетического папаверина осуществляется по так называемому пирокатехиновому методу, в котором в качестве исходного сырья используется пирокатехин. Первые стадии синтеза включают метилирование пирокатехина, хлорметилирование вератрола (*o*-диметоксибензола) и цианирование промежуточного диметоксибензилхлорида:



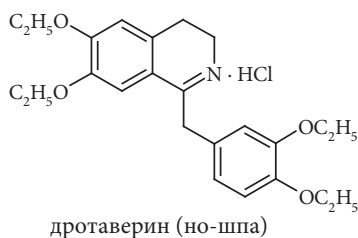
Нитрил 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты является ключевым промежуточным продуктом в синтезе папаверина. Из него получают следующие два полупродукта: 3,4-диметоксифенилуксусную кислоту и 3,4-диметокси- $\beta$ -фенилэтиламин, которые при взаимодействии между собой образуют 3',4'-диметоксифенилэтиламид 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты:





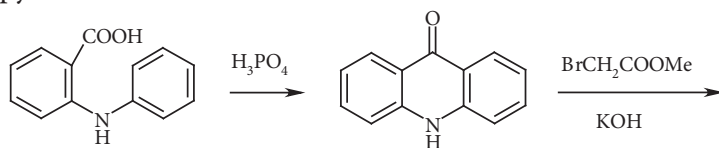
Реакцию циклизации амида осуществляют кипячением в дихлорэтано в присутствии оксотрихлорида фосфора, далее дигидропапаверин подвергают дегидрированию на палладиевом катализаторе.

Среди синтетических аналогов папаверина широкое применение в медицинской практике нашел *дротаверин* (но-шпа) — спазмолитик универсального действия.

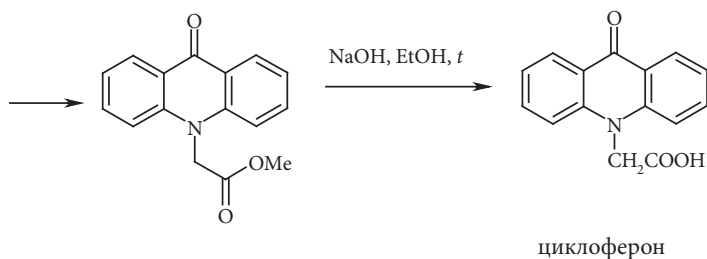


Синтез дротаверина ведут по схеме, аналогичной синтезу папаверина. Она отличается лишь тем, что на первой стадии вместо вератрола получают 1,2-диэтоксibenзол с использованием диэтилсульфата в качестве алкилирующего средства, а также отсутствием стадии дегидрирования.

**Циклоферон** (N-акридонуксусная кислота) стимулирует выработку интерферона. Синтез осуществляют на основе N-фенилантранилиновой кислоты по реакциям внутримолекулярной циклизации в акридон под действием фосфорной кислоты, алкилирования метиловым эфиром бромуксусной кислоты по атому азота в присутствии основания и, наконец, гидролиза метоксикарбонильной группы.







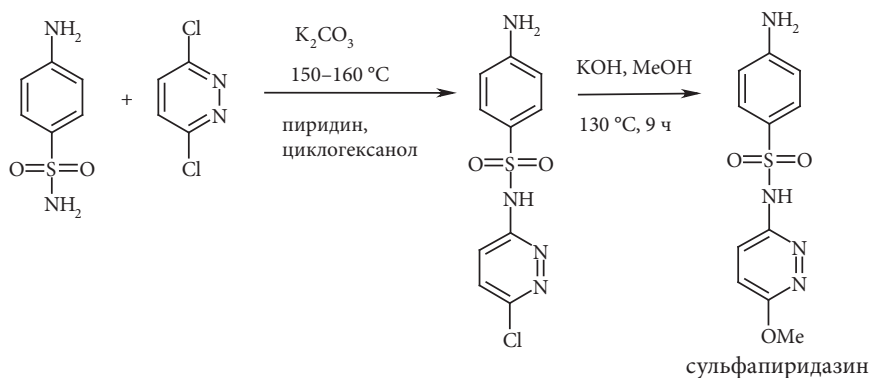
Циклоферон эффективен в отношении вирусов герпеса, гриппа и других возбудителей острых респираторных заболеваний. Оказывает прямое противовирусное действие, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (в 1–5-е сутки) инфекционного процесса, снижая инфекционность вирусного потомства, приводя к образованию дефектных вирусных частиц. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций.

## 2.3. Производные диазинов

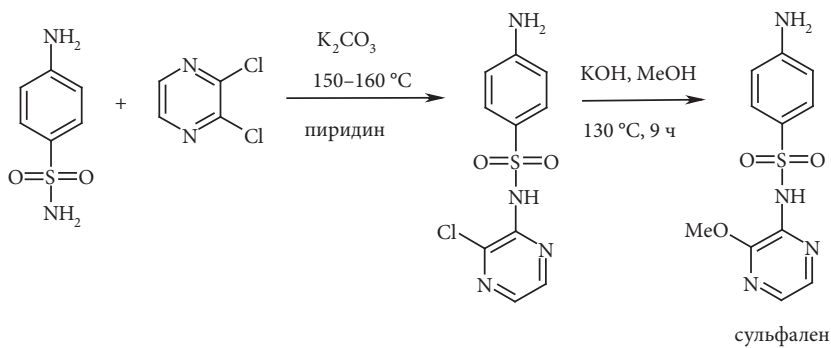
### 2.3.1. Производные пиридазина и пиазина

**Сульфапиридазин** и **сульфален** — сульфаниламидные биологически активные вещества. Для синтеза обоих соединений используют реакцию нуклеофильного замещения галогена в гетероядре на сульфаниламидную группу<sup>6</sup>. В молекуле стрептоцида имеются две аминогруппы: одна — в ароматическом кольце, вторая — в сульфаниламидной группе. Основность первой группы выше, но в присутствии поташа на атоме азота сульфаниламидной группы возникает целочисленный отрицательный заряд, так как эта группировка имеет кислый характер. При солеобразовании амидная группа приобретает нуклеофильность, и реакция нуклеофильного замещения хлора в 3,6-дихлорпиридазине идет региоселективно. Замещения второго атома хлора в пиридазиновом цикле не происходит в связи с тем, что в цикл уже введен электронодонорный заместитель. Замену оставшегося атома хлора на метоксигруппу проводят с метилатом натрия в автоклаве при температуре 130 °С.

<sup>6</sup> См.: Носова Э. В., Мочульская Н. Н. Химия карбоциклических биологически активных веществ. С. 88–93.

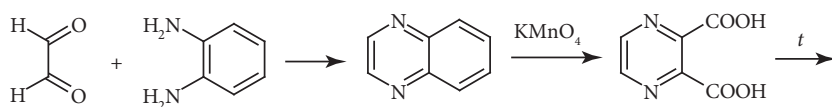


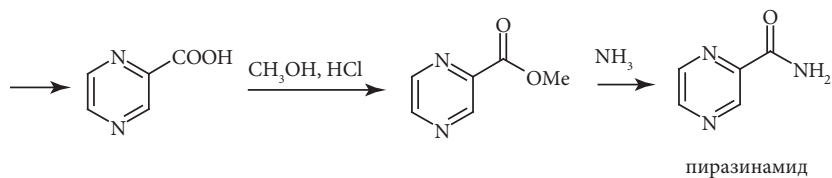
В аналогичных условиях ведут синтез сульфалена:



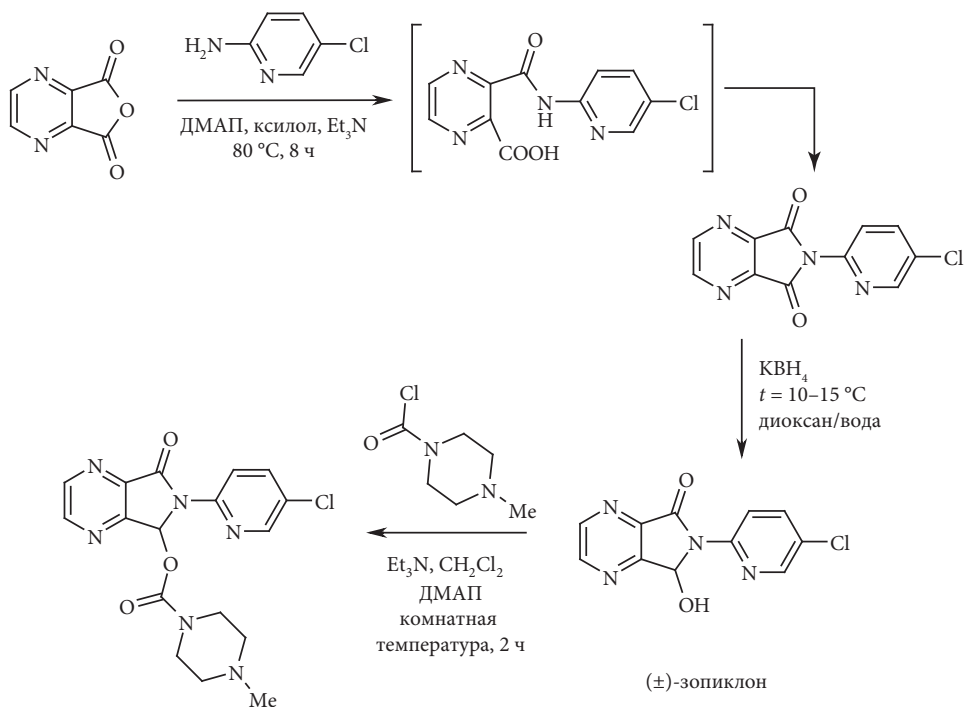
Сульфапиридазин эффективен в отношении пневмококков, стрептококков, дизентерийной палочки, менингококков, сульфален — в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Показаниями для применения данных препаратов являются инфекции, вызванные чувствительными к сульфаниламидам микроорганизмами, — бронхит, пневмонии, холецистит, цистит, раневые инфекции, абсцессы, мастит, остеомиелит, отит, синусит.

**Пиразинамид** — противотуберкулезное биологически активное вещество, особенно эффективное при впервые выявленном деструктивном туберкулезе, казеозном лимфадените, туберкуломе и казеозно-пневмонических процессах. Для синтеза пиразинамида используют хиноксалин, который при окислении перманганатом калия превращается в пиразин-2,3-дикарбоновую кислоту. В результате декарбоксилирования последней получают пиразин-2-карбоновую кислоту, которую подвергают этерификации, затем метиловый эфир пиразин-карбоновой кислоты превращают в амид.



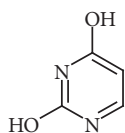


**Зопиклон** используют для лечения бессонницы. Синтез его осуществляют на основе ангидрида пиразин-2,3-дикарбоновой кислоты, который подвергается раскрытию цикла под действием 2-амино-5-хлорпиридина. После образования циклического имида проводят восстановление группы C=O действием боргидрида калия, затем реакцию с хлорангидридом 4-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

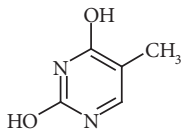


### 2.3.2. Производные пиридина

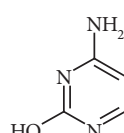
Урацил входит в состав РНК, тимин — в состав ДНК, цитозин — в состав и ДНК, и РНК:



урацил

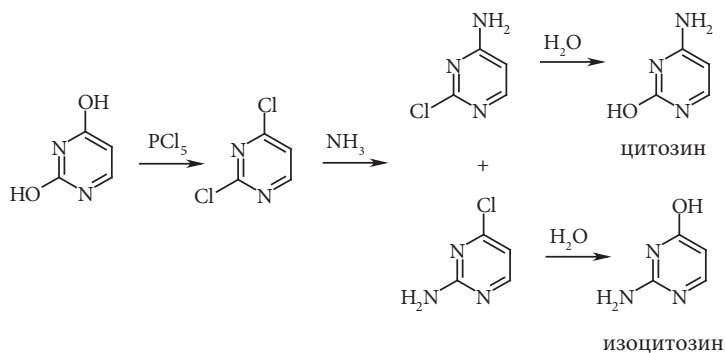


тимин

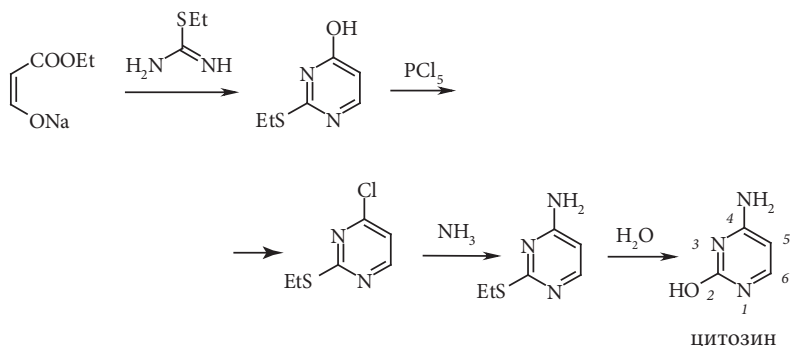


цитозин

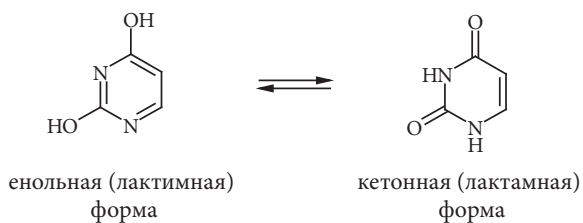
**Цитозин** может быть синтезирован из урацила с использованием реакций нуклеофильного замещения. На первой стадии урацил путем его взаимодействия с пятихлористым фосфором превращают в дихлорпиримидин, который далее вводят во взаимодействие с аммиаком. Реакция протекает неселективно, и ее результатом является образование двух изомерных аминоклорпиримидинов, гидролиз которых позволяет получить цитозин и изоцитозин:



Второй метод синтеза цитозина основан на реакции конденсации натриевой соли формилуксусного эфира с S-этилтиомочевинной. В полученном производном 4-оксипиримидина проводят замещение оксигруппы на атом хлора и образующийся хлорпиримидин вводят во взаимодействие с аммиаком. В этом случае реакция нуклеофильного замещения происходит селективно по положению 4, поскольку хлорид-анион — существенно лучшая уходящая группа, чем этилтиолат-анион. Последняя стадия синтеза — гидролиз — позволяет получить цитозин:

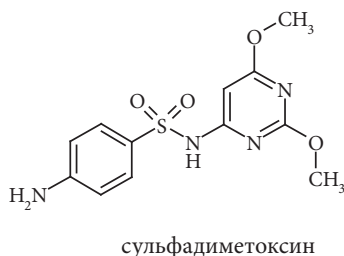


Пиримидиновые основания способны к различным типам таутомерных превращений: лактам-лактимному для оксипроизводных и амин-иминному для аминопроизводных. На примере урацила таутомерные превращения можно представить в приведенном далее виде.

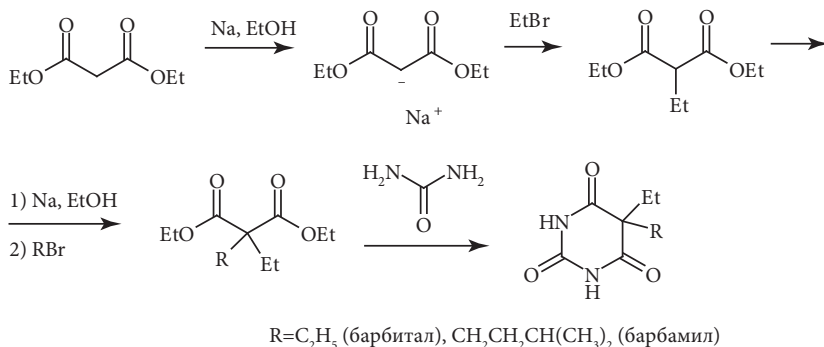


Благодаря таутомерным превращениям пириимидиновые основания вступают во взаимодействие с пентозой по первому атому азота.

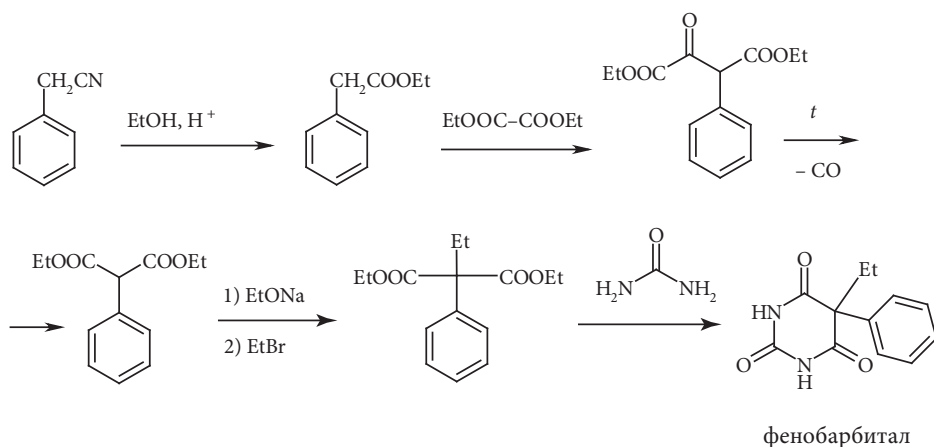
Фрагменты пириимидина входят в состав ряда важных сульфаниламидных препаратов, в частности сульфадиметоксина:



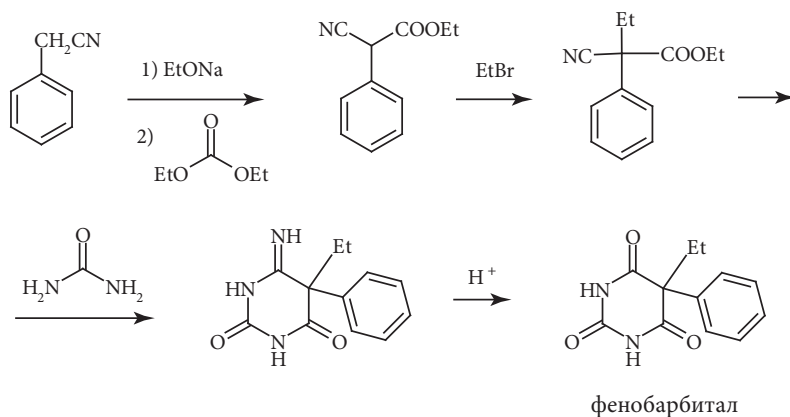
*Барбитураты* — группа биологически активных веществ, производных барбитуровой кислоты, оказывающих угнетающее влияние на центральную нервную систему. Применяются барбитураты в качестве снотворных и успокаивающих средств. Ниже приведена схема синтеза двух барбитуратов на основе малонового эфира и мочевины.



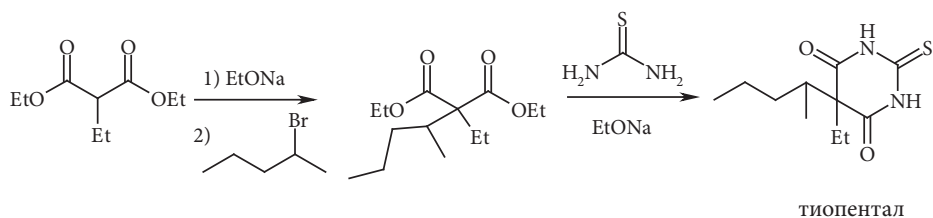
Для синтеза **фенобарбитала** осуществляют этанолиз цианистого бензила в присутствии кислоты, затем ацилирование метиленовой группы этилового эфира фенилуксусной кислоты действием диэтилоксалата, декарбонилирование при нагревании, алкилирование фенилмалоновым эфиром и, наконец, конденсацию с мочевиной.



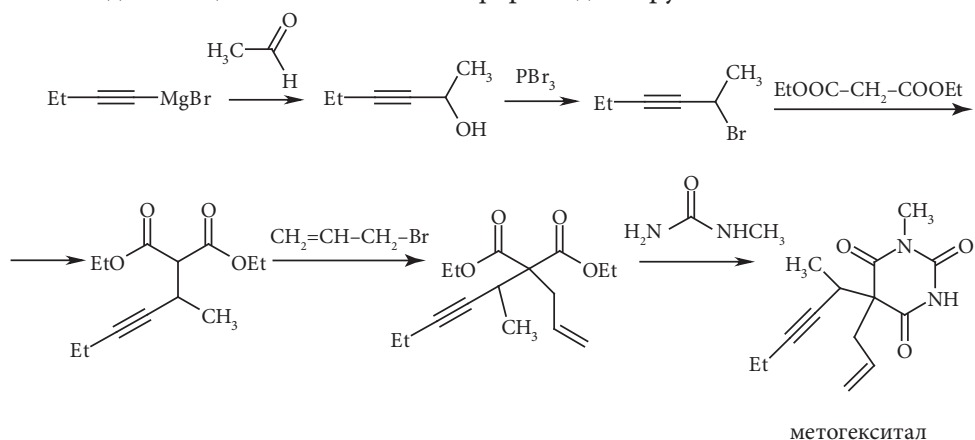
Второй способ получения фенобарбитала основан на конденсации цианистого бензила с диэтилкарбонатом в присутствии этоксида натрия, алкилировании фенилцианоуксусного эфира этилбромидом, конденсации фенилэтилцианоуксусного эфира с мочевиной и, наконец, кислотном гидролизе иминопроизводного:



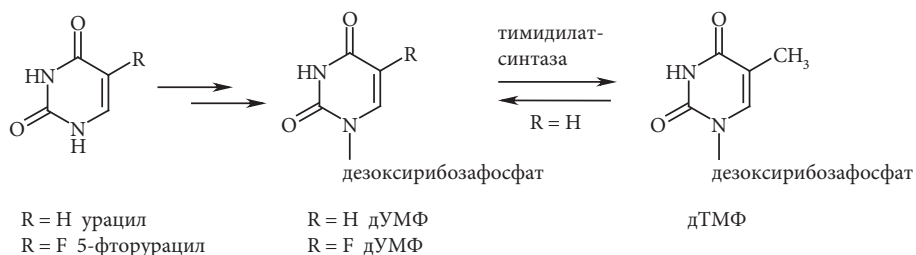
**Тиопентал** — (RS)-5-(1-метилбутил)-5-этил-2-тиобарбитуровая кислота — биологически активное вещество для неингаляционного наркоза ультракороткого действия. Синтезируют тиопентал путем алкилирования этилмалонового эфира 2-бромпентаном в присутствии этоксида натрия. Образовавшийся этил-(1-метилбутил)малоновый эфир подвергают гетероциклизации с тиомочевинной в присутствии этоксида натрия в качестве основания.



**Метогекситал** — 1-метил-5-(1-метил-2-пентинил)-5-(2-пропенил)-2,4,6-(1H,3H,5H)-пиримидинтрион — еще одно биологически активное вещество для короткодействующего (5–7 мин) наркоза, преимуществом его применения является быстрое пробуждение пациента. Для получения метогекситаля малоновый эфир алкилируют сначала 2-бром-3-гексином, затем аллилбромидом и полученный дизамещенный малоновый эфир конденсируют с N-метилмочевинной.

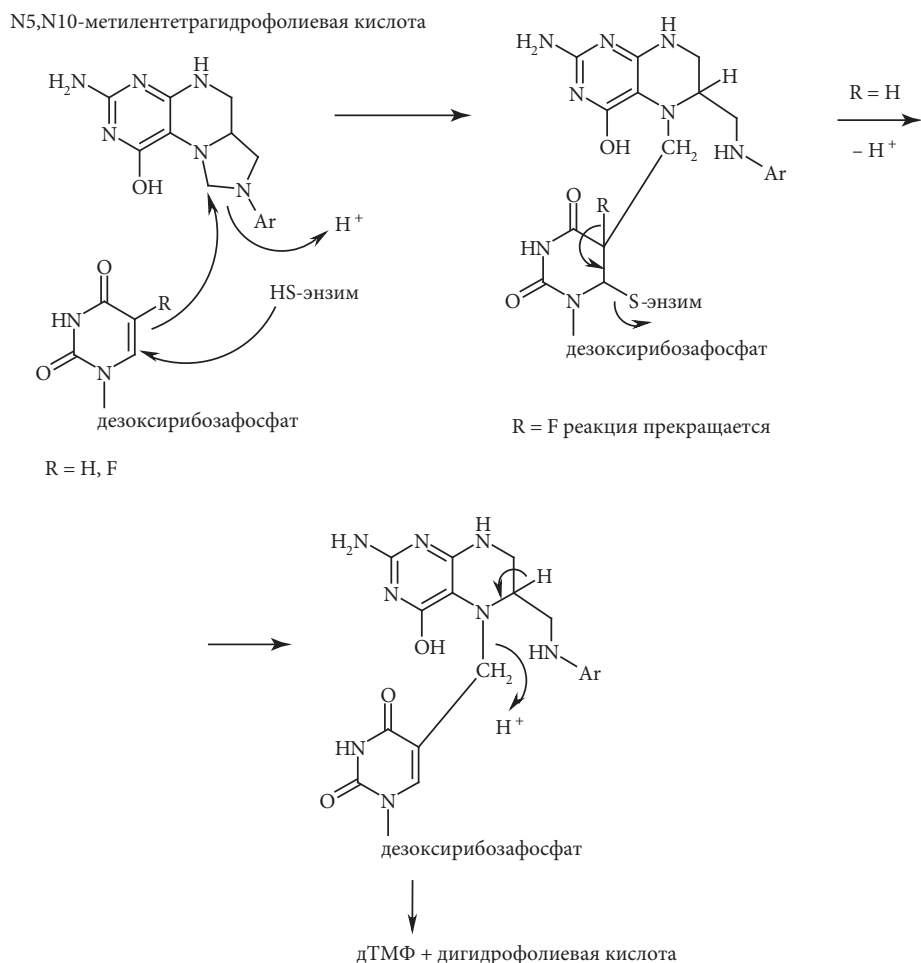


**Фторурацил** — противоопухолевое биологически активное вещество, ингибирующее тимидилат-синтазу. В организме 5-фторурацил превращается во фторсодержащий аналог 2-дезоксисуридил-монофосфата, который взаимодействует с ферментом и кофактором, в результате чего образуется производное тетрагидрофолиевой кислоты:

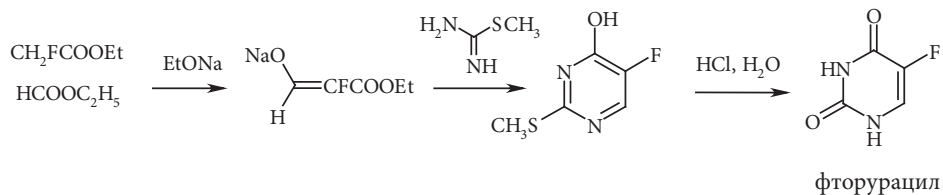


В случае урацила за этой стадией должно последовать отщепление протона из положения 5. В случае фторурацила дальнейшая реакция становится невозможной, так как фтор не способен отщепиться в виде катиона. В результате

фрагмент фторурацила оказывается ковалентно и необратимо связан с активным центром фермента (кофактора), и синтез дезокситимидина обрывается, что приводит к нарушению синтеза ДНК:



Синтез фторурацила можно осуществить на основе этилового эфира фторуксусной кислоты, этилформиата и S-метилизотиомочевины.

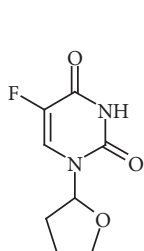


Другой подход к синтезу основан на прямом фторировании урацила молекулярным фтором или CF<sub>3</sub>OF.

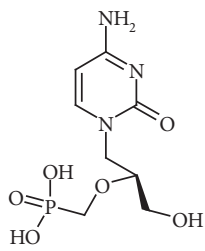


**Фторафур** является пролекарством фторурацила. Противоопухолевое действие фторафура обусловлено высвобождающимся в организме фторурацилом. Фторафур менее токсичен и лучше переносится больными, чем 5-фторурацил.

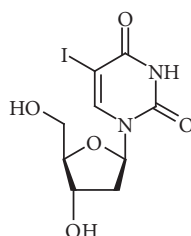
В настоящее время широко применяются противовирусные производные пиримидина. Так, **цидофовир** назначается при вирусном заболевании глаз, вызванном *Cytomegalovirus (CMV) retinitis*. **Идоксуридин** эффективен против герпетической инфекции, хотя разработан был в рамках дизайна противоопухолевых средств в 1962 г. **Трифлуридин** — активное вещество противовирусного офтальмологического средства, использующегося при герпетическом кератите.



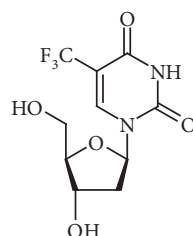
фторафур



цидофовир



идоксуридин



трифлуридин

Вышеперечисленные биологически активные вещества действуют как антиметаболиты, они блокируют матричный биосинтез ДНК. Такие терминаторы цепи включаются в растущую цепь ДНК в процессе репликации, после чего цепь дальше расти не может и обрывается. Действие этих соединений основано на том, что они превращаются в соответствующие трифосфаты и ошибочно распознаются как трифосфаты, несущие комплементарное основание.

Терминаторы цепи действуют как ложные субстраты (рис. 2). Фермент ДНК-полимераза катализирует присоединение нового нуклеотида на конец растущей цепи, этот процесс сопровождается отрывом дифосфатной группы. Перед образованием связи нового нуклеотида с концевым первым должен быть распознан как азотистое основание, комплементарное основанию темплаты. Распознавание представляет собой образование водородных связей между гетероциклом темплаты и гетероциклом нового фрагмента цепи.

Терминаторы цепи должны удовлетворять трем условиям.

1. Они должны быть распознаны азотистым основанием темплатной нити ДНК.
2. Иметь трифосфатную группу, чтобы подвергаться той же самой катализируемой ферментом ДНК-полимераза реакции, что и нуклеозидтрифосфат нормального строения.
3. Структура терминаторов цепи не должна позволять дальнейшую ее сборку.

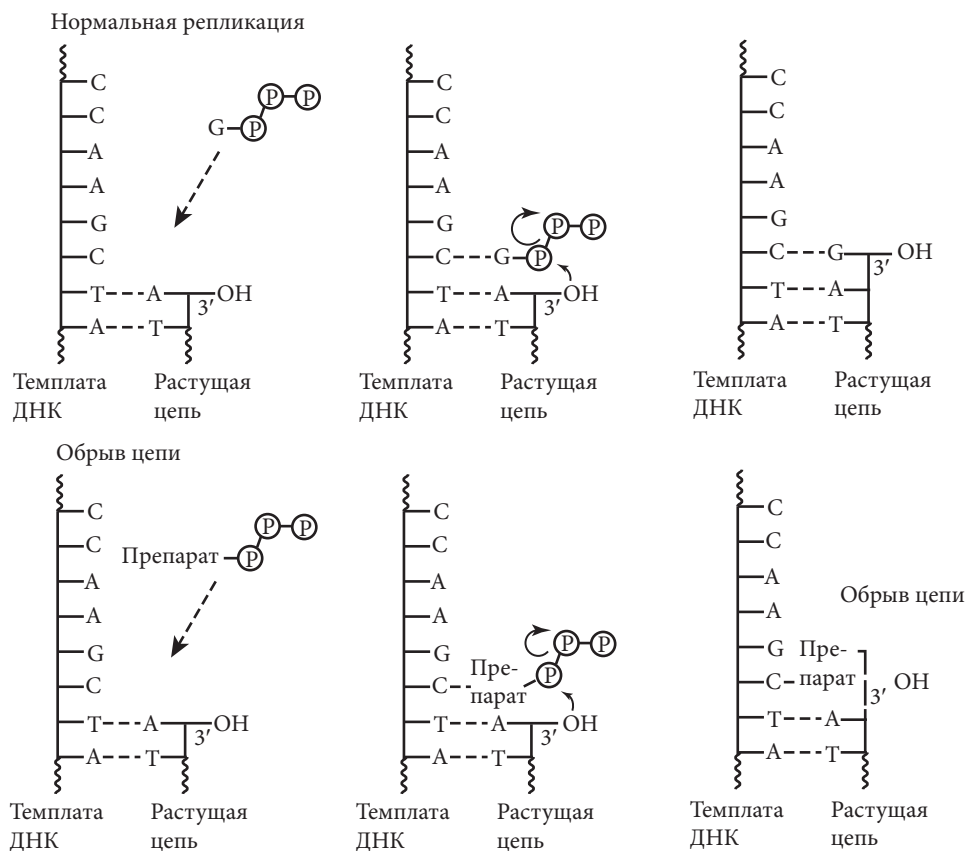
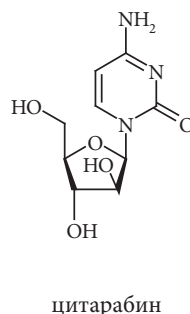
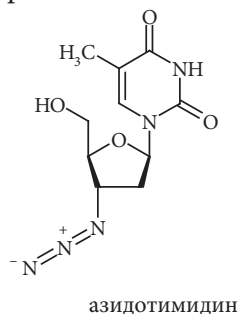


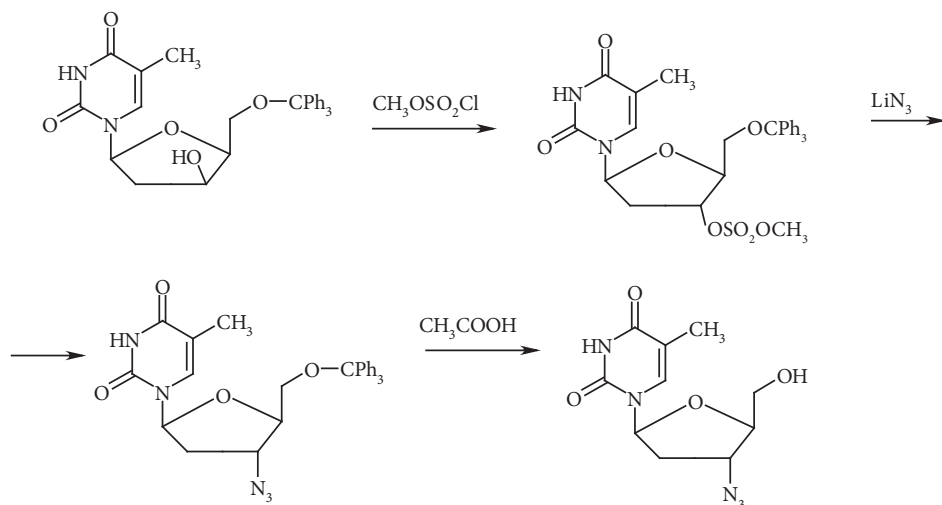
Рис. 2. Принцип действия терминаторов цепи<sup>7</sup>

**Азидотимидин** — противовирусное биологически активное вещество, применяемое в составе комбинированной антиретровирусной терапии, активное в отношении ВИЧ. Замена рибозы на арабинофуранозу в цитозин-нуклеозиде приводит к образованию антиметаболита — **цитарабина**, эффективного в отношении вируса герпеса.



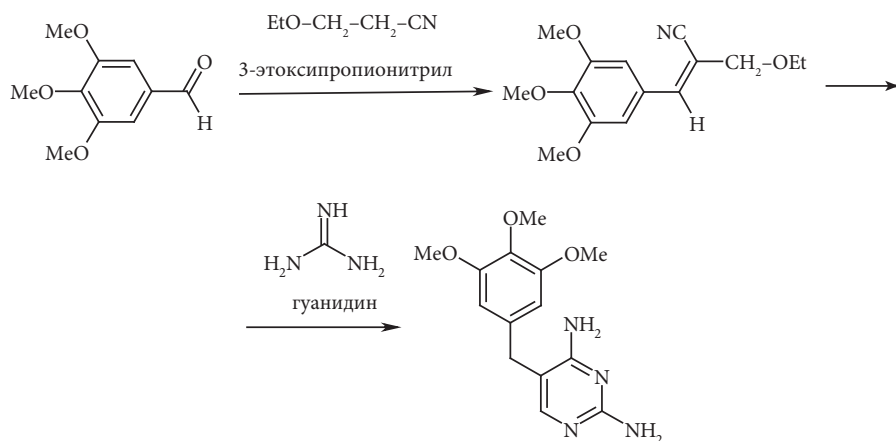
<sup>7</sup> Приведено по: Patrick G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. P. 130.

Для синтеза азидотимидина *o*-тримильное производное обрабатывают метансульфохлоридом, проводят замещение мезильной группы на азидную (процесс сопровождается обращением конфигурации), затем удаляют тримильную защиту.

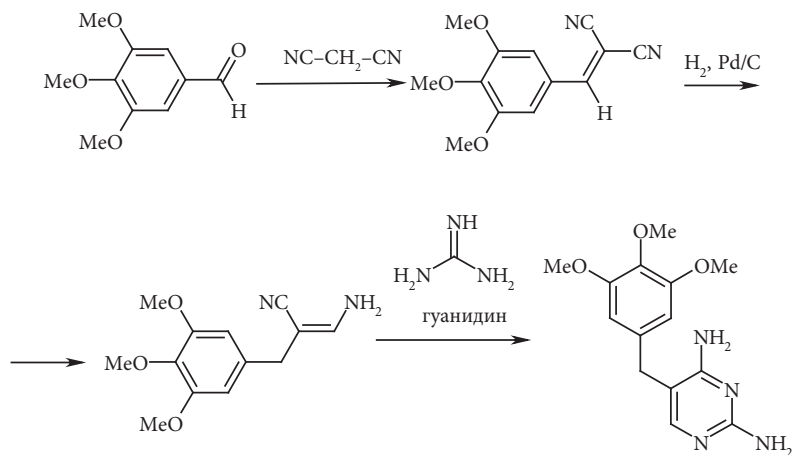


**Триметоприм** — 5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-2,4-диамин — противовоспалительное биологически активное вещество, производное 2,4-диаминопиримидина. Многие известные методы получения триметоприма основаны на использовании 3,4,5-триметоксибензальдегида и гуанидина как 1,3-динуклеофильного реагента. В качестве реагента, который вступает в конденсацию с 3,4,5-триметоксибензальдегидом, используют 3-этоксипропионитрил (метод А), малондинитрил (метод В) либо эфир циануксусной кислоты (метод С).

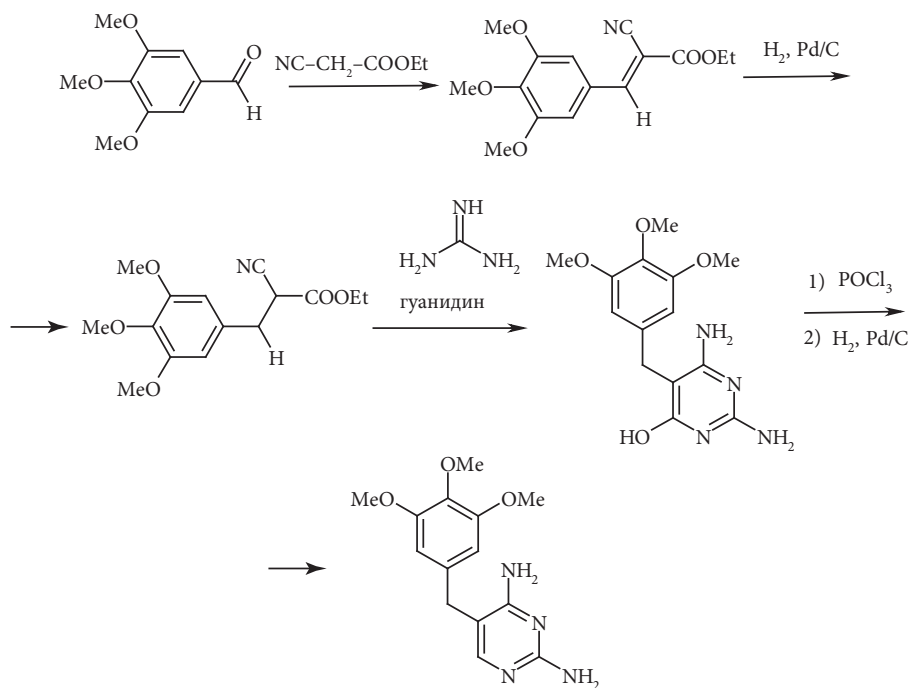
Метод А



Метод В

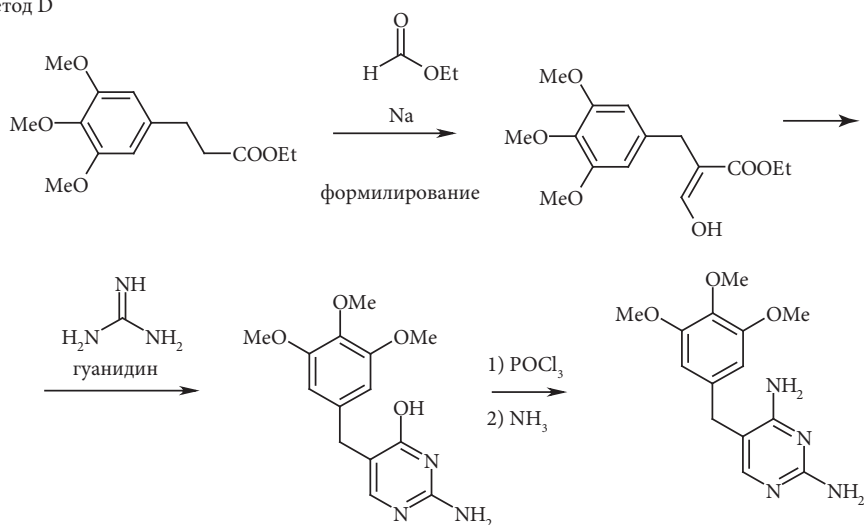


Метод С

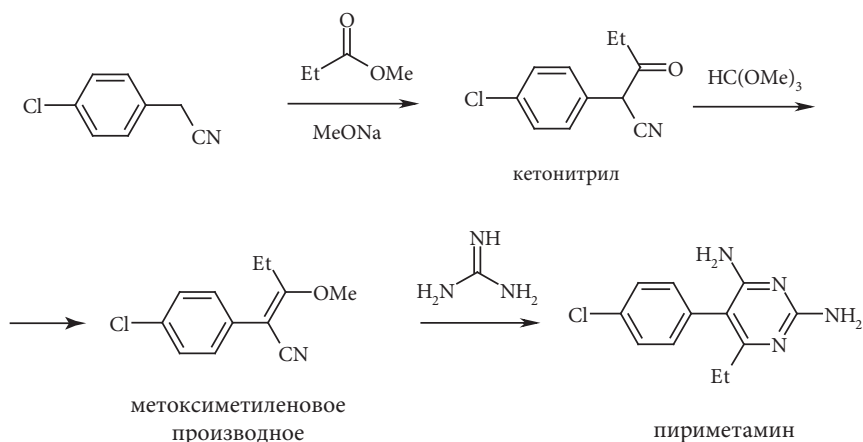


Еще один способ получения триметоприма (метод D) основан на формировании этилового эфира 3,4,5-триметоксигидрокориичной кислоты и последующей конденсации полученного интермедиата с гуанидином.

Метод D

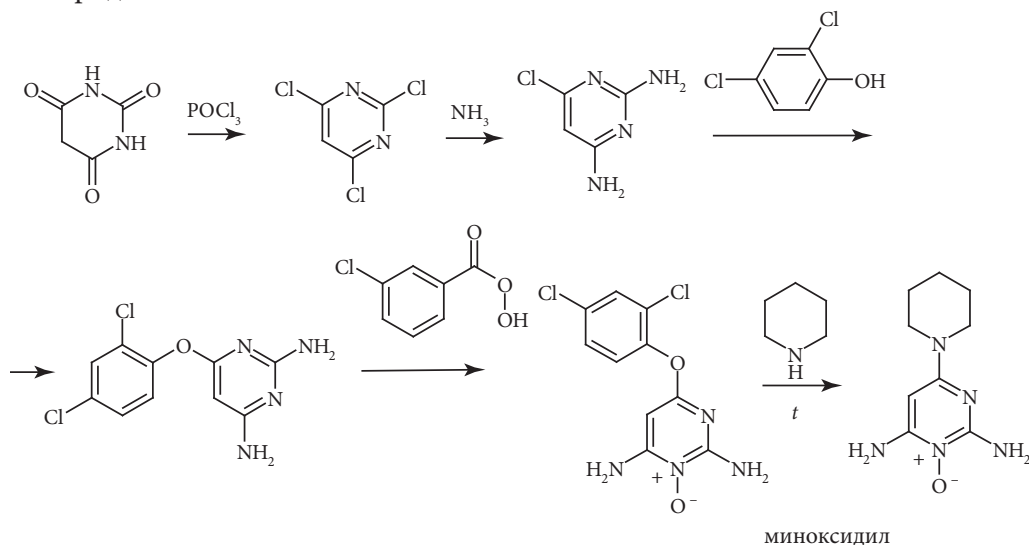


**Пириметамин** — 5-(4-хлорфенил)-6-этил-2,4-пиримидиндиамин — ингибирует дигидрофолатредуктазу, нарушает образование тетрагидрофолиевой кислоты и останавливает катализируемые процессы (перенос одноуглеродистых фрагментов). Эффективен в отношении токсоплазм, лейшманий, малярийных плазмодий. Синтез осуществляется из 4-(цианометил)хлорбензола. Для конденсации с метоксиметильным производным, как и в случае триметоприма, используют гуанидин.

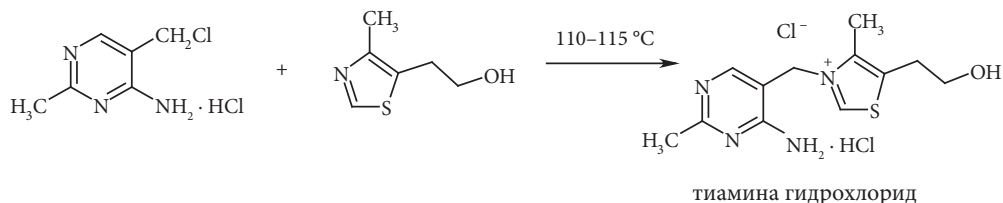


**Миноксидил** — 6-(1-пиперидинил)-2,4-пиримидиндиамин-3-оксид — сосудорасширяющее антигипертензивное биологически активное вещество. При местном применении миноксидил также замедляет или останавливает потерю волос и стимулирует рост новых волос. Синтез осуществляют из барбитуровой кислоты. В 2,4,6-трихлорпиримидине замещают два атома хлора

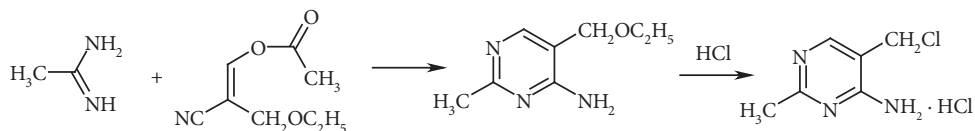
на аминогруппы, атом хлора в положении 6 — на 2,4-дихлорфенокси группу. Далее осуществляют окисление по атому азота действием метахлорпербензойной кислоты и, наконец, замещение 2,4-дихлорфенокси группы на остаток пиперидина.



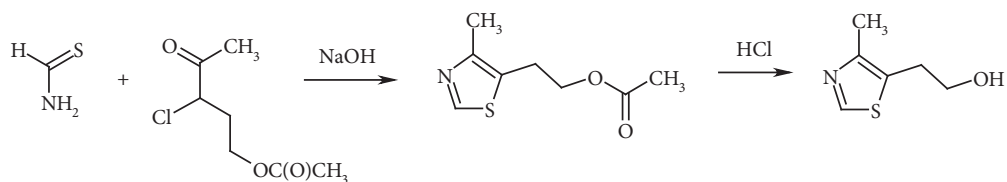
**Витамин В<sub>1</sub>** (тиамин) содержит в своей структуре пиримидиновый фрагмент. Промышленный синтез тиамина основан на алкилировании 4-метил-5-(гидроксиэтил)тиазола 2-метил-4-амино-5-хлорметилпиримидина гидрохлоридом.



Необходимое хлорметильное производное пиримидина синтезируют конденсацией ацетамида с ацетоксиметил-β-этоксипропионитрилом:



4-Метил-5-(гидроксиэтил)тиазол получают конденсацией тиоформамида (S,N-динуклеофила) с α-галогенкарбонильным соединением в качестве 1,2-диэлектрофильного реагента.

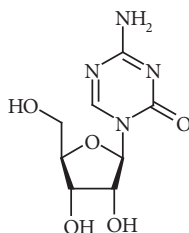


Тиаминпирофосфат, образующийся в организме из тиамина, является коферментом декарбоксилаз. Дефицит витамина  $B_1$  приводит к блокированию реакций декарбоксилирования и к накоплению избыточных количеств пировиноградной кислоты, что может спровоцировать нейротоксикоз. При недостатке тиамина возникает болезнь бери-бери (разновидность полинейропатии). К счастью, сегодня это заболевание встречается редко, оно возникает у людей, питающихся преимущественно белым рисом, лишенным оболочки.

## 2.4. Производные триазина

В некоторых синтетических лекарственных средствах присутствуют фрагменты 1,3,5-триазина либо 1,2,4-триазина.

**5-Азациитидин** (Вайдаза) — рибофуранозид 4-амино-1,3,5-триазин-2-она — проявляет противоопухолевую и противолейкемическую активность.



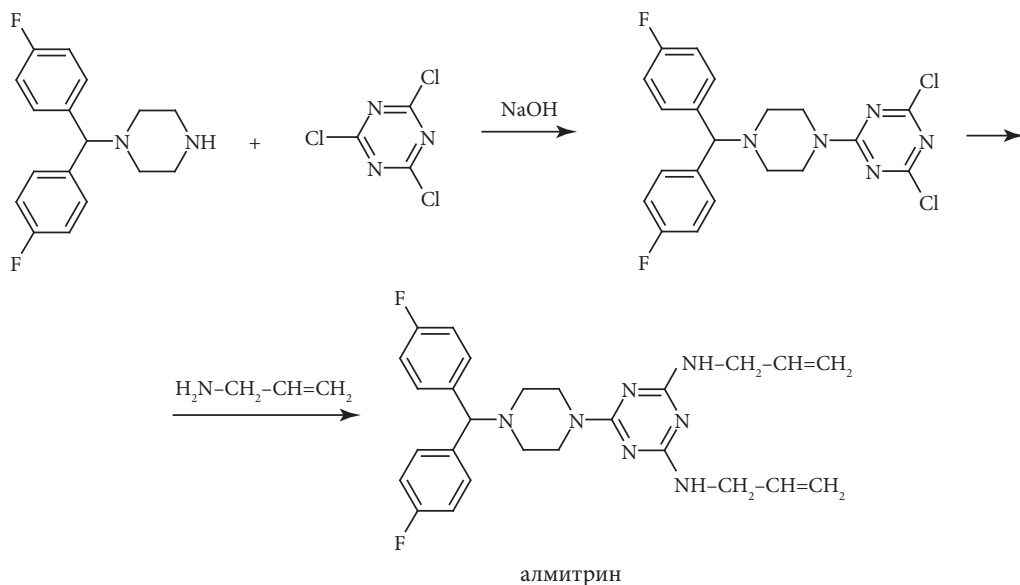
5-азациитидин

Противоопухолевые эффекты данного биологически активного вещества связаны с двойным механизмом действия — он встраивается не только в молекулу ДНК, вызывая ее гипометилирование, но и в молекулу РНК. Гипометилирование приводит к экспрессии генов-онкосупрессоров и к восстановлению дифференцировки клеток. Понижая количество РНК в клетках, азациитидин способствует цитостатическому эффекту вне зависимости от клеточной фазы.

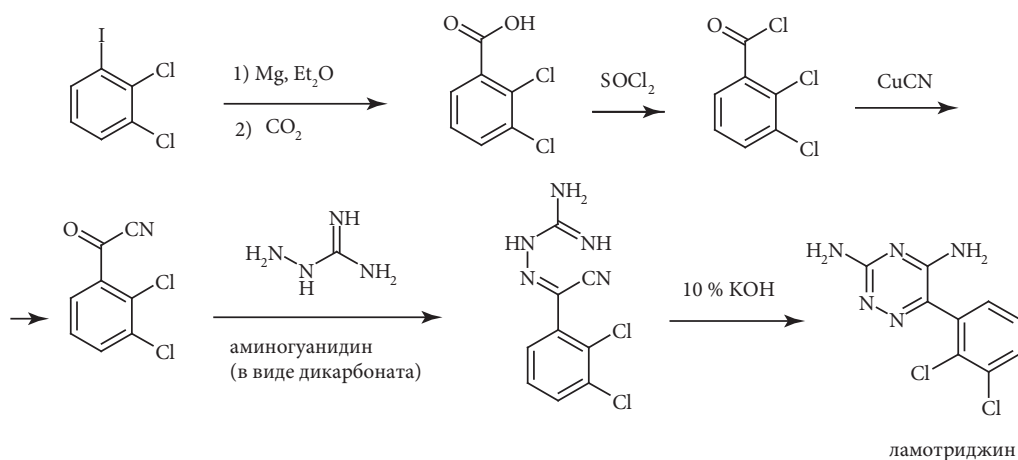
**Алмитрин** — 6-{4-[бис-(4-фторфенил)метил]-1-пиперазинил}-N,N'-ди-2-пропенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин — аналептическое биологически активное вещество; стимулирует периферические хеморецепторы аорты и каротидного синуса, оно улучшает показатели газообмена и вентиляционно-перфузионное соотношение. При длительном применении положительно влияет на альвеолярную вентиляцию. Снижает гипоксемию у больных с острой дыхательной

недостаточностью, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких.

Синтезируют алмитрин из цианурхлорида и 1-[бис(*n*-фторфенил)метил]-пиперазина с последующим замещением двух атомов хлора в интермедиате на остатки аллиламина.



**Ламотриджин** — 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин — противэпилептическое биологически активное вещество. Синтез ламотриджина осуществляют из 2,3-дихлорйодбензола; хлорангидрид 2,3-дихлорбензойной кислоты взаимодействует с цианидом меди, и образовавшийся интермедиат конденсируется с амингуанидином.



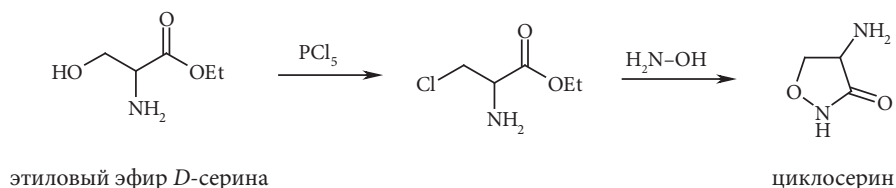


### 3. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА — ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОВ

#### 3.1. Производные оксазола и изоксазола

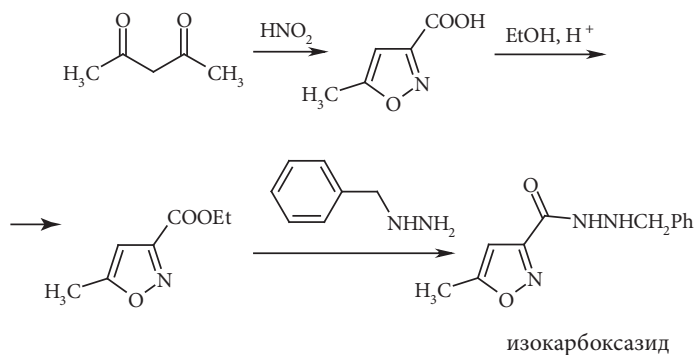
**Циклосерин** — *D*-4-амино-3-изоксазолидинон — антибиотик, выделенный из культуральной жидкости актиномицетов различных видов (*Streptomyces garyphalus*, *S. lavendulae*, *S. nagasakiensis*, *S. orchidaceus* и др.). Активен против микобактерий, некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий, применяется и как противотуберкулезное средство.

Синтез циклосерина заключается в замещении гидроксильной группы в этиловом эфире *D*-серина на атом хлора и последующей циклоконденсации интермедиата с гидроксиламином.

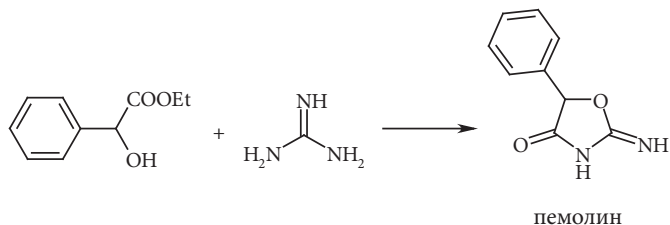


Еще одно производное изоксазола — **изокарбоксазид**, применяющийся в качестве антидепрессанта, ингибитора моноаминоксидазы.

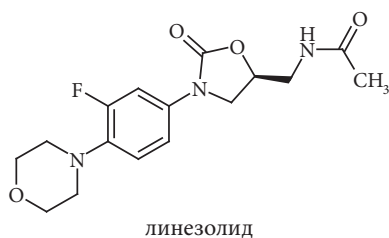
Синтез изокарбоксазида основан на нитрозировании ацетилаcetона, этерификации образовавшейся 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты и, наконец, взаимодействии эфира с бензилгидразином.



**Пемолин** — 2-амино-5-фенил-1,3-оксазол-4-он — психостимулятор, обладающий структурным сходством с амфетаминами. Синтез пемолина осуществляют циклоконденсацией этилового эфира миндальной кислоты с гуанидином.



**Линезолид** — (S)-N-[(3-фтор-4-(морфолин-4-ил)фенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метил}ацетамид — синтетический антибиотик, назначаемый при тяжелых инфекционных заболеваниях, вызванных грамположительными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам. Основными показаниями для применения линезолида являются инфекционные заболевания кожи, мягких тканей и пневмония, хотя становится популярным его использование и при различных других инфекционных заболеваниях.

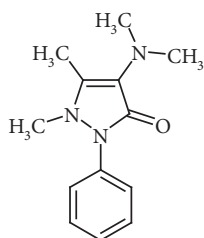


Один из удобных методов синтеза линезолида основан на восстановительном аминировании *L*-(S)-глицеральдегид-ацетонида 3-фтор-4-(морфолин-4-ил)-анилином в присутствии  $\text{NaBH}_4$ <sup>8</sup>. Далее осуществляют гидролиз 1,3-диоксолана

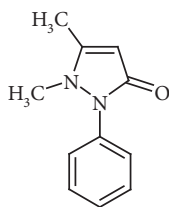
<sup>8</sup> См.: Xu G. Y., Zhou Y., Xu M. C. A convenient synthesis of antibacterial linezolid from (S)-glyceraldehyde acetone // Chinese Chemical Letters. 2006. Vol. 17, № 3. P. 302–304.

[illegible]

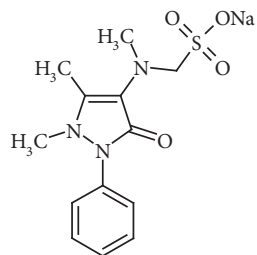
**Метамизол натрия** (Анальгин) — натриевая соль [(2,3-дигидро-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метиламино]метансульфоновой кислоты — обезболивающее, противовоспалительное, жаропонижающее биологически активное вещество. Синтезирован в 1920 г. в ходе исследований по созданию легко растворимой формы амидопирина.



амидопирин

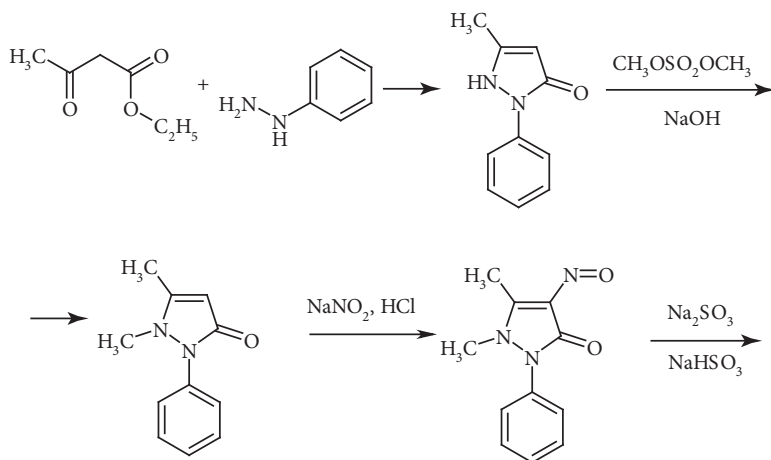


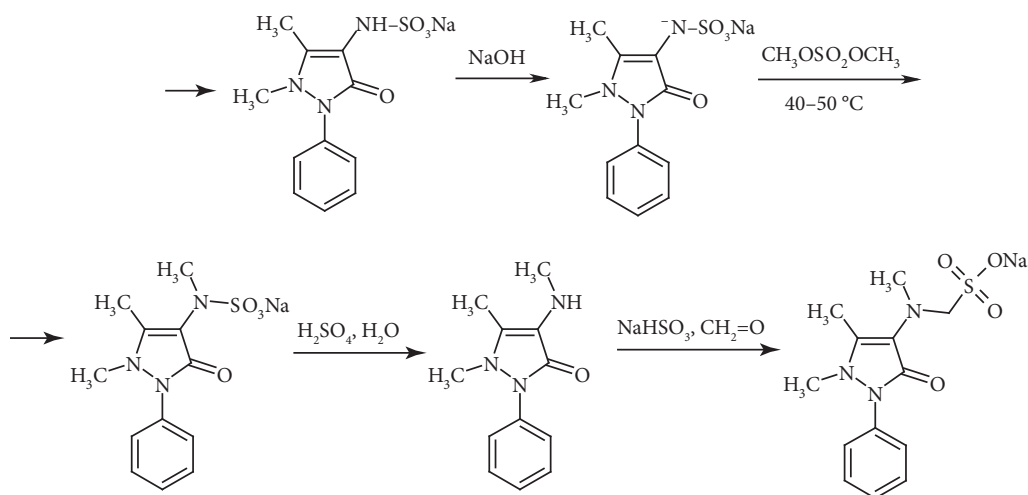
антипирин



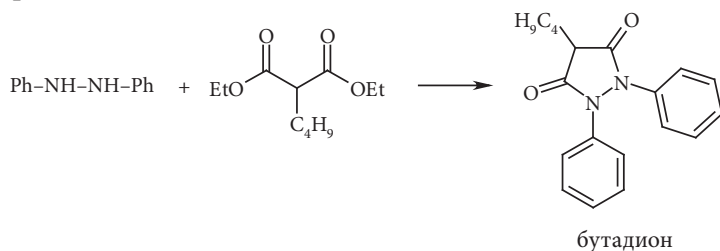
метамизол натрия

Конденсация ацетоуксусного эфира с фенилгидразином дает 1-фенил-3-метилпиразолон-5. Метилированием этого соединения, в молекуле которого содержится NH-группа, имеющая кислый характер, получают антипирин. Далее осуществляют нитрозирование и восстановление нитрозогруппы смесью сульфита и бисульфита натрия. Наличие в производном сульфаминовой кислоты сульфаниламидной группы позволяет провести монометилирование с помощью диметилсульфата. Прямое метилирование не реализуется, так как электронная плотность на атоме азота низка, поэтому необходима активация иминогруппы. Производное сульфаминовой кислоты растворяют в щелочи, на атоме азота сульфаниламидной группы возникает целочисленный отрицательный заряд, его нуклеофильность значительно повышается, и метилирование идет в мягких условиях. Для удаления защитной группы используют гидролиз в разбавленной серной кислоте. На последней стадии проводят N-сульфометилирование формалином и бисульфитом натрия.

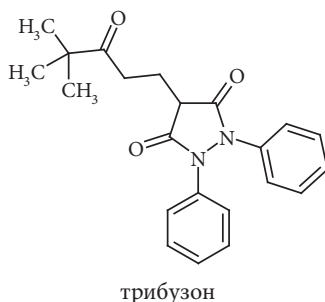




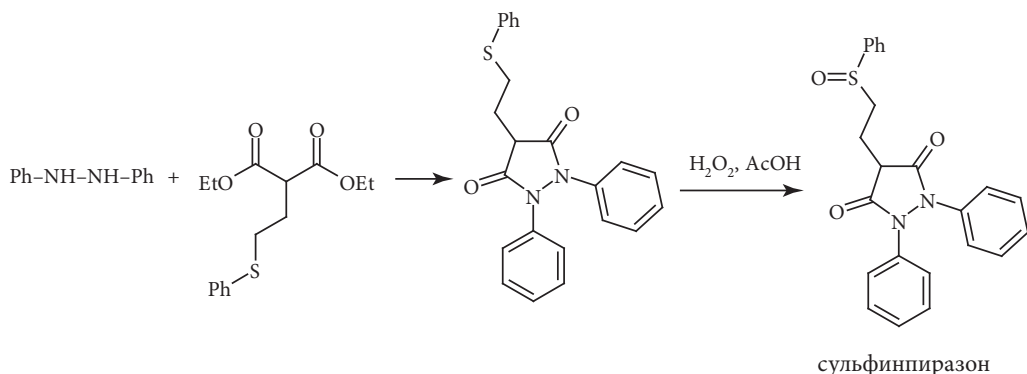
**Бутадион** — 1,2-дифенил-4-*n*-бутил-3,5-пиразолидиндион — является ингибитором биосинтеза простагландинов, превосходя в этом отношении ацетилсалициловую кислоту. Применяют при ревматизме, ревматоидных полиартритах, инфекционных неспецифических полиартритах, болезни Бехтерева, подагре. Синтез бутадиона проводят конденсацией гидразобензола с бутилмалоновым эфиром.



**Трибузон** — 4-(4,4-диметил-3-оксопентил)-1,2-дифенил-3,5-пиразолидиндион — оказывает противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее действие, уменьшает агрегацию тромбоцитов и усиливает фибринолиз.

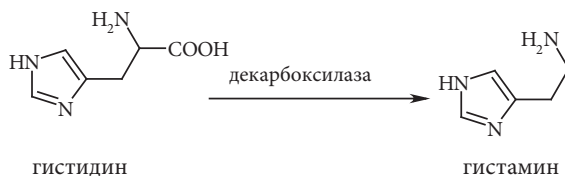


**Сульфинпиразон** — 1,2-дифенил-4,2-(фенилсульфинил)этил-3,5-пиразолидиндион — используют при подагре. Это биологически активное вещество усиливает выделение мочевой кислоты через почки. Снижая реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах нефрона, сульфинпиразон усиливает ее выведение почками, особенно в первой стадии лечения. Синтез осуществляют конденсацией гидразобензола с 2-(2-фенилтиоэтил)малоновым эфиром и последующим окислением тиоэфирной группы под действием перекиси водорода.

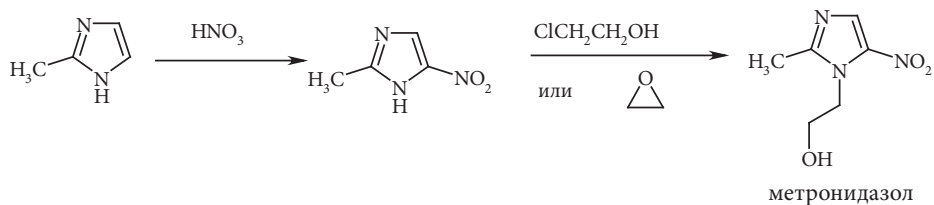


### 3.3. Производные имидазола

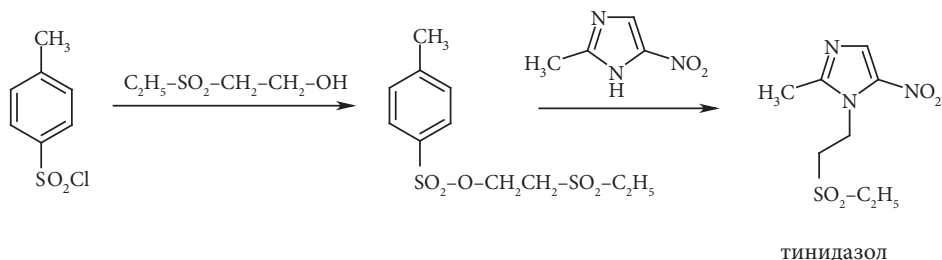
**Гистидин** — *L*-2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропановая кислота — незаменимая аминокислота; гистидина гидрохлорид используют для лечения больных гепатитами, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Имеются также данные о благоприятном влиянии этой аминокислоты на липопротеиновый обмен при атеросклерозе. При декарбоксилировании гистидина в организме образуется гистамин — биогенный амин, ответственный за аллергические реакции.



**Метронидазол** — 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол — противопаразитарное и противомикробное биологически активное вещество. Препарат Метронидазол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Синтезируют метронидазол нитрованием 2-метилимидазола и введением гидроксиэтильной группы в положение 1.

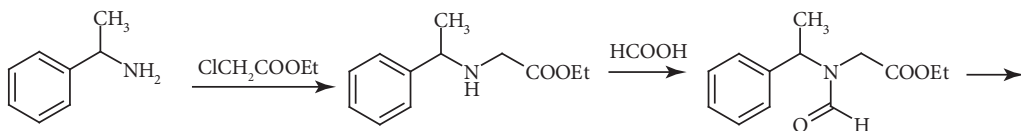


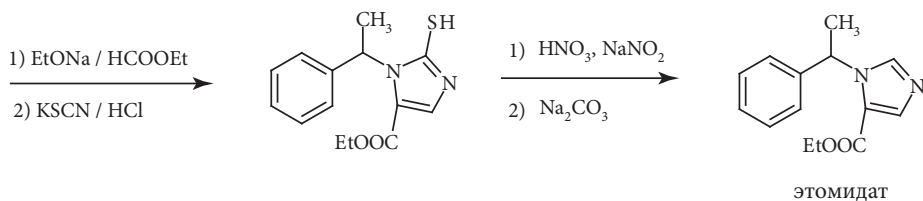
**Тинидазол** — 1-[2-(этилсульфонил)этил]-2-метил-5-нитро-1H-имидазол — противопROTOZOЙное и антибактериальное биологически активное вещество. Благодаря высокой липофильности легко проникает внутрь трихомонад и анаэробных микроорганизмов, где восстанавливается нитроредуктазой и разрушает бактериальную ДНК.



**Этомидат** — этиловый эфир 1-(*n*-фенилэтил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты — наркотическое средство, ранее употреблявшееся для кратковременной внутривенной анестезии. В России и Великобритании этомидат изъят из оборота в связи с тем, что его применение вызывает снижение уровня кортизола в сыворотке крови, одновременно делая организм невосприимчивым к введению кортикотропина. В 2017 г. в США этомидат впервые был использован для казни путем инъекции.

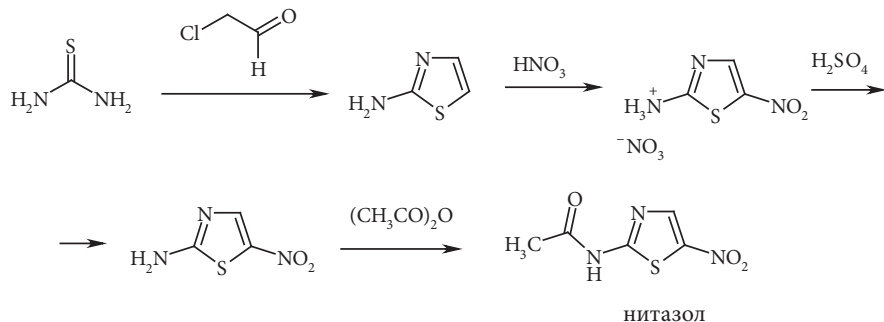
Для синтеза этомидата осуществляют реакцию метилбензиламина с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, N-формилирование N-этоксикарбонилметил-N-1-фенилэтиламина действием муравьиной кислоты, C-формилирование этилформиатом в присутствии этиоксида натрия, взаимодействие интермедиата с тиоцианатом калия, гетероциклизацию и, наконец, окислительное дитионирование.



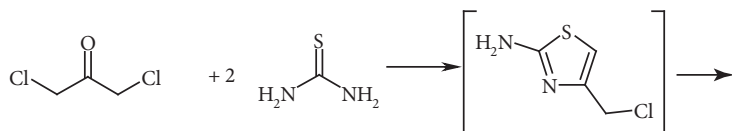


### 3.4. Производные тиазола

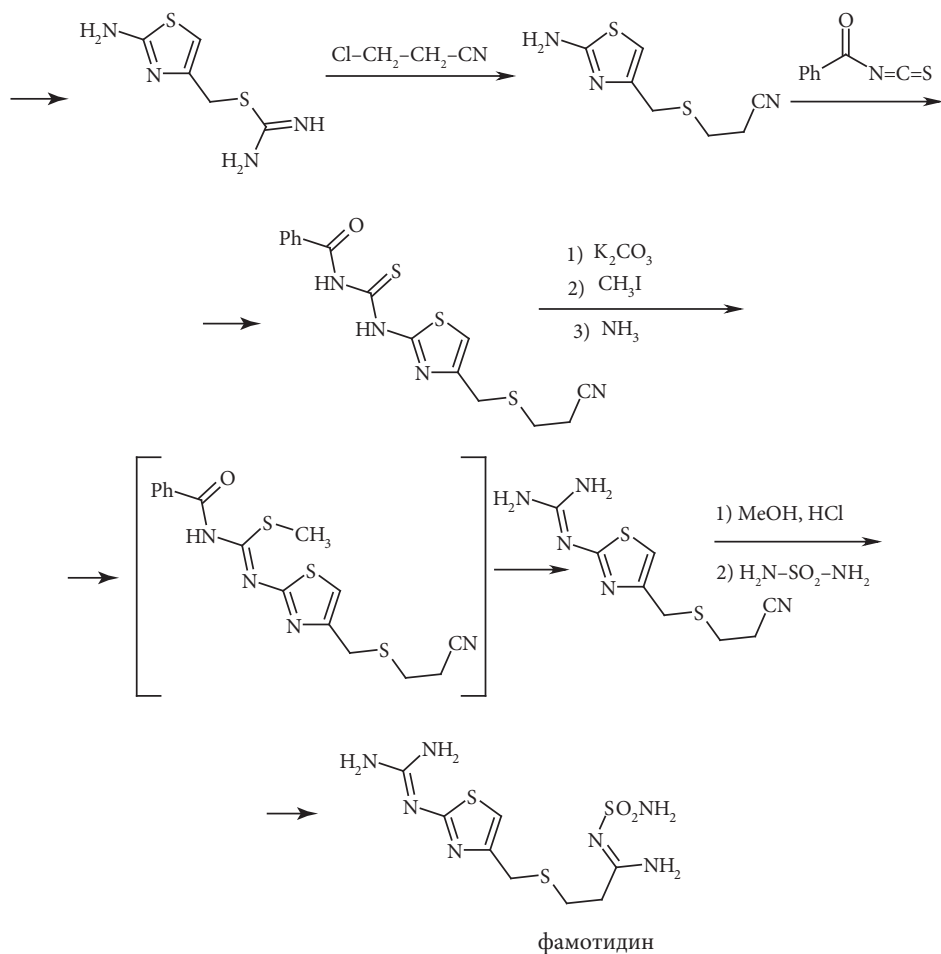
**Нитазол** — 2-ацетиламино-5-нитротиазол — противопротозойное биологически активное вещество. Интермедиатом в синтезе нитазола служит 2-аминотиазол, который получают циклоконденсацией тиомочевины с хлоруксусным альдегидом. Далее проводят нитрование в положение 5 и ацилирование аминогруппы.



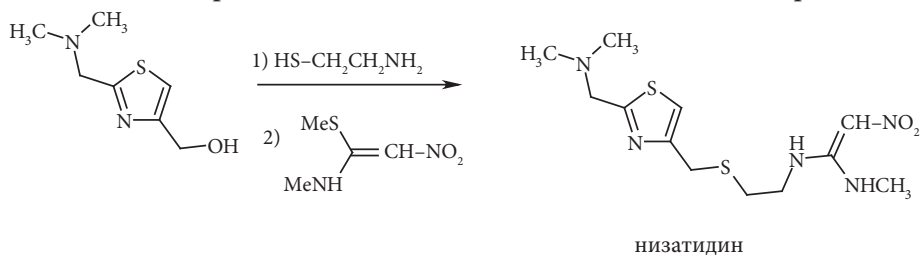
**Фамотидин** — 3-[(2-диаминометиленамино)тиазол-4-ил)метилтио]-N'-сульфамоилпропанамид — противоязвенное биологически активное вещество. Для синтеза соединения проводят конденсацию дихлорацетона с двумя молями тиомочевины, замещение амидинового фрагмента на цианоэтильный, присоединение аминогруппы к связи N=C бензоилизотиоцианата, метилирование по атому серы тиомочевинного фрагмента в присутствии основания, замещение метилтиогруппы на аминогруппу, гидролиз нитрильной группы до амидной и конденсацию с сульфонамидом.





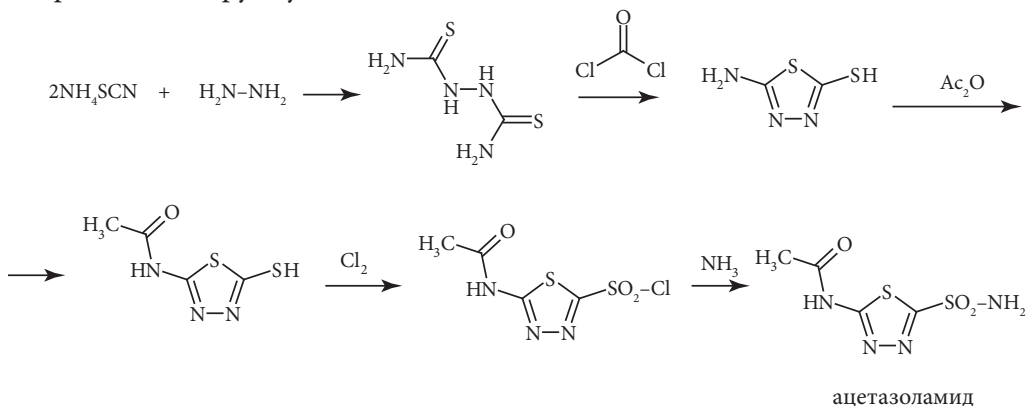


**Низатидин** — (*E*)-1-*N*-{2-[2-((диметиламино)метил)-1,3-тиазол-4-ил]метил-сульфанил}этил-1-*N*-метил-2-нитроэтен-1,1-диамин — биологически активное вещество для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Для синтеза проводят замещение гидроксильной группы в 2-(диметиламино)-метил-4-гидрокси-метилтиазоле на остаток 2-аминоэтантиола и последующее взаимодействие интермедиата с 2-метилтио-2-метиламино-1-нитроэтенном.

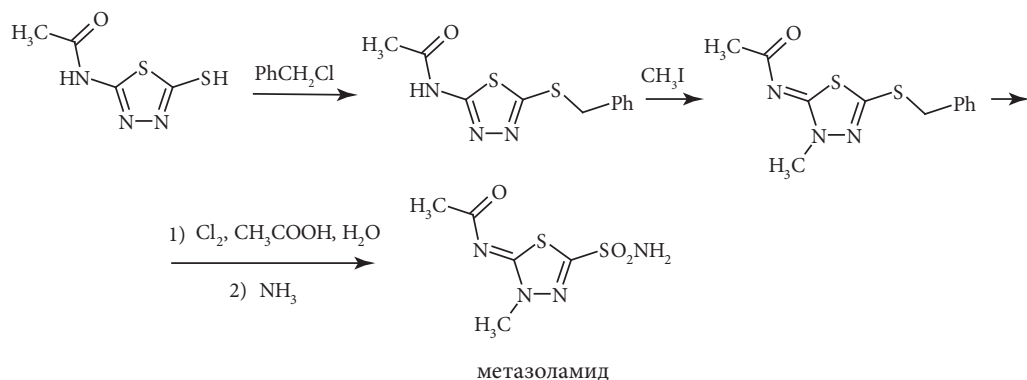


### 3.5. Производные тиадиазола

**Ацетазоламид** — 5-ацетамидо-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид — применяют при глаукоме и малых эпилептических припадках. Сначала синтезируют 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол по реакции тиоцианата аммония с гидразином с последующей циклизацией гидразино-N,N'-бис(тиоамидо)гидразина под действием фосгена. Далее проводят ацилирование аминогруппы, превращение меркаптогруппы в сульфонилхлоридную и, наконец, замещение атома хлора на аминогруппу.

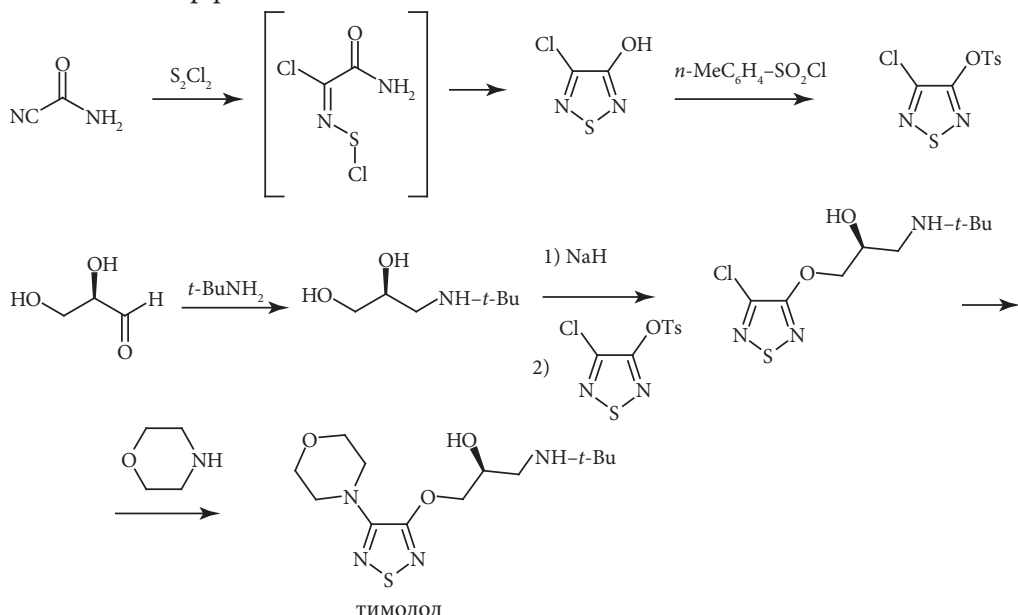


В синтезе **метазоламида** — N-(3-метил-5-сульфамойл-3Н-1,3,4-тиадиазол-2-илиден)этанамида — биологически активного вещества для лечения глаукомы — проводят алкилирование 2-меркапто-5-ацетиламино-1,3,4-тиадиазола действием бензилхлорида, алкилирование по гетероциклическому атому азота, удаление бензильной защиты и превращение меркаптогруппы в сульфонамидную.



**Тимолол** — (S)-1-(*трет*-бутиламино)-3-[(4-морфолино-4-ил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси]пропан-2-ол — некардиоселективный β-адреноблокатор, применяется в виде глазных капель при глаукоме. Для получения данного сое-

динения сначала формируют 3-гидрокси-4-хлор-1,2,5-тиадиазол из монохлорида серы ( $S_2Cl_2$ ) и цианоимидата и осуществляют тозилльную защиту. Затем вводят остаток аминоспирта в положение 3 и замещают атом хлора в положении 4 на остаток морфолина.

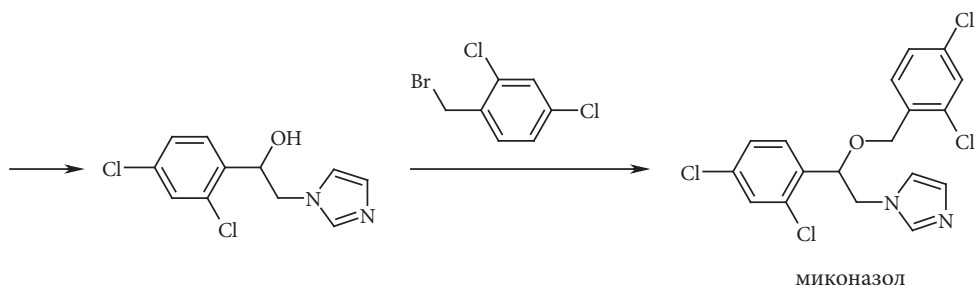


### 3.6. Соединения с противогрибковой активностью

**Миконазол** — (RS)-1-{2-(2,4-дихлорфенил)-2-[(2,4-дихлорфенил)метокси]-этил}-1H-имидазол — биологически активное вещество для местного лечения при большинстве грибковых заболеваний.

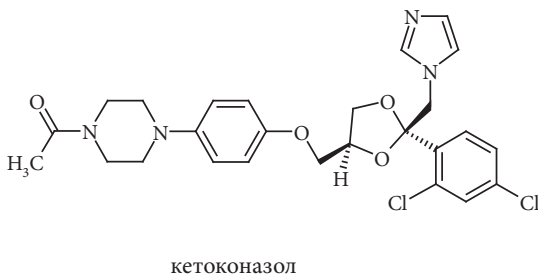
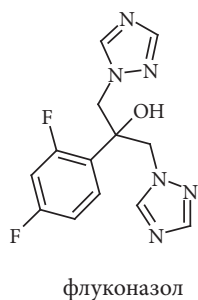
Имидазолил-1-метил-2,4-дихлорфенилкарбинол, полученный алкилированием имидазола 2,4-дихлор- $\omega$ -бромацетофеноном с последующим восстановлением карбонила до спирта боргидридом натрия, подвергают O-алкилированию 2,4-дихлорбензилбромидом в присутствии гидрида натрия с образованием миконазола.





**Флуконазол** (Дифлюкан) — 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-пропанол — является лечебным и профилактическим биологически активным веществом, применяемым при кандидозе и некоторых других микозах.

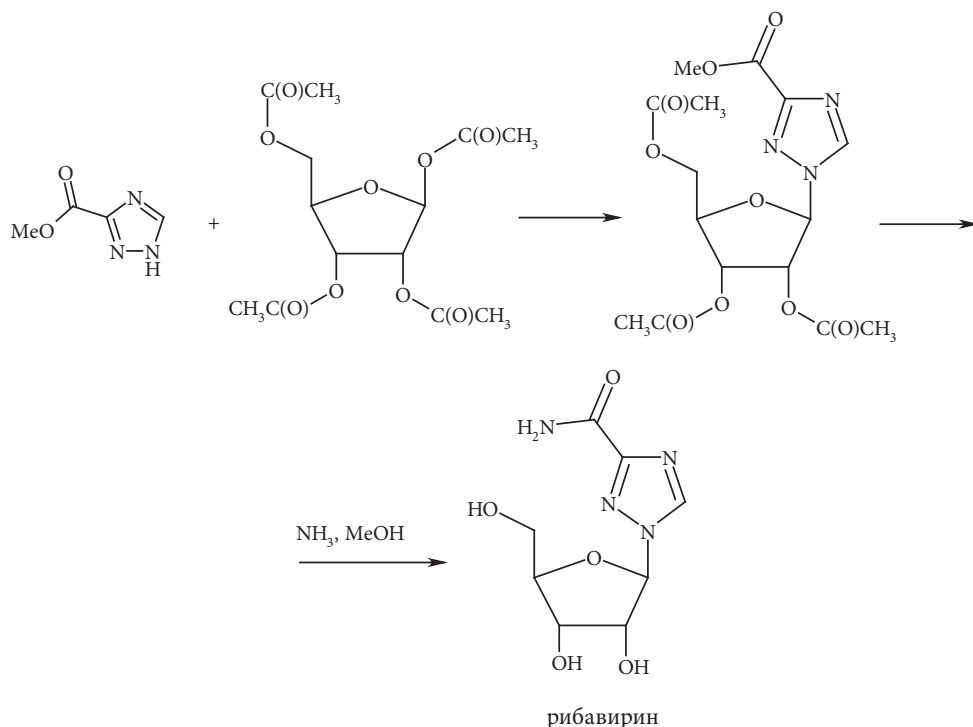
**Кетоконазол** эффективен при приеме внутрь, оказывает влияние как на поверхностные, так и на системные микозы. Действие кетоконазола связано с нарушением биосинтеза эргостерина, триглицеридов и фосфолипидов, необходимых для образования клеточной мембраны грибов.



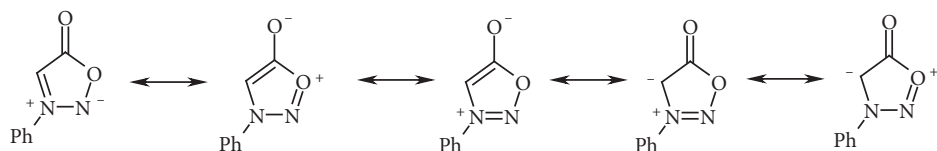
### 3.7. Другие пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами

**Рибавирин** — 1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид — противовирусное биологически активное вещество, используемое при легочных инфекциях у младенцев.

Синтезируют рибавирин по реакции гликозилирования из *D*-рибозы с защитными группами и этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты. Обработка аммиаком в метаноле приводит к удалению защитных групп, и к превращению триазолового карбоксиметилового эфира в карбоксамид.



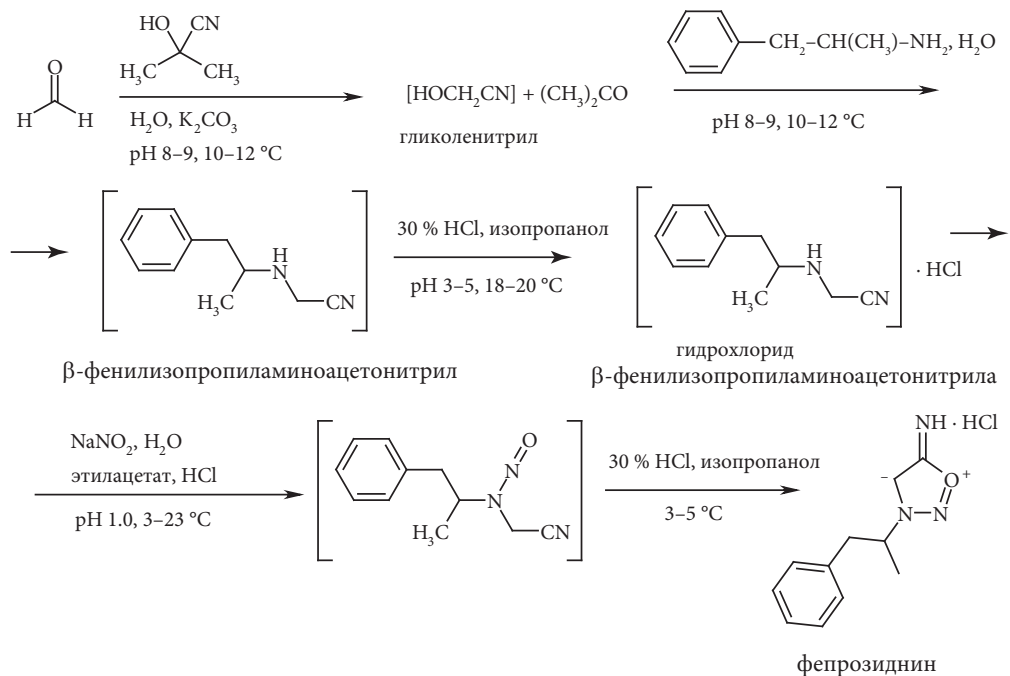
Мезоионные соединения (к ним относят гетероциклические соединения, для которых не могут быть написаны неполяризованные канонические формы) можно рассматривать как отдельный класс производных азолов. Наиболее яркий пример мезоионных соединений — сидноны.



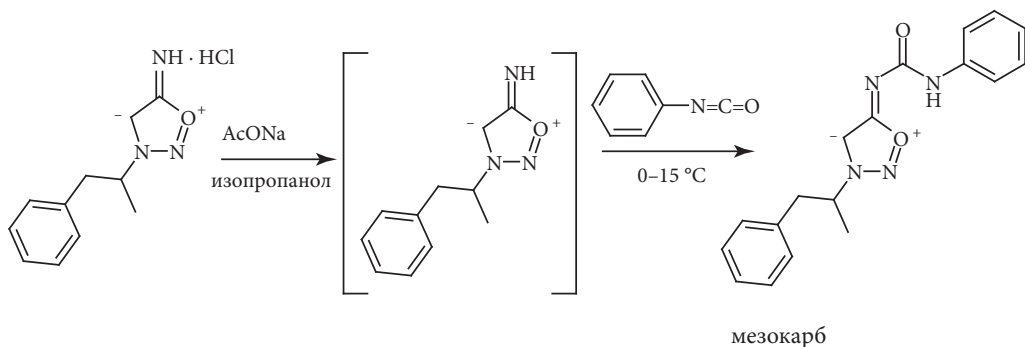
К производным сиднонимина относятся два биологически активных вещества — фепрозиднин и мезокарб.

**Фепрозиднин** (Сиднофен) — 5-имино-3-(1-фенилпропан-2-ил)-5Н-1,2,3-оксадиазол-3-иум-2-ид — применяют при астенических состояниях различного происхождения, при адинамии, вялости, подавленности, апатии в связи с неврозами, после перенесенных нейроинфекций и при заболеваниях эндокринных желез (гипотиреоз, аддисонизм и др.), при нарколепсии, патологической утомляемости, а также при простых депрессиях, депрессиях с заторможенностью и при других показаниях к назначению стимулирующих и «легких» антидепрессивных средств.

Синтез фепрозиднина основан на внутримолекулярной циклизации нитрозамина, полученного из гидрохлорида  $\beta$ -фенил-изопропиламиноацетонитрила. Необходимый интермедиат синтезируют путем взаимодействия  $\beta$ -фенил-изопропиламина с гликоленитрилом.

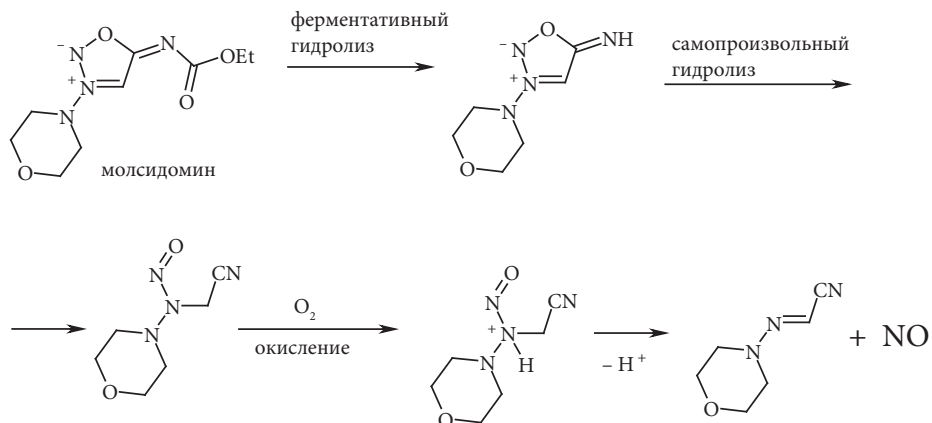


**Мезокарб** (Сиднокарб) — N-фенилкарбамоил-3-( $\beta$ -фенилизопропил)-сиднонимин — применяют в качестве психостимулятора. Синтезируется мезокарб из фепрозиднина, который ацилируется в абсолютном изопропиловом спирте в присутствии ацетата натрия фенилизоцианатом.



**Молсидомин** — N-(этоксикарбонил)-3-(4-морфолинил)сиднонимин — биологически активное вещество для профилактики приступов стабильной стенокардии. Оказывает релаксирующее действие на гладкомышечные клетки

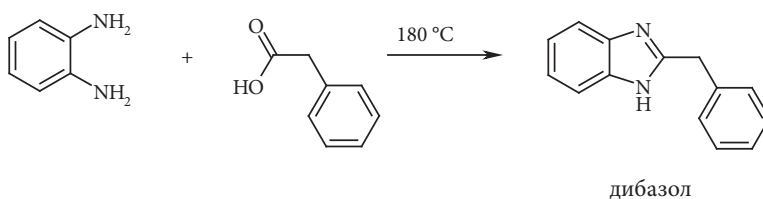
сосудистой стенки благодаря стимуляции внутриклеточной растворимой гуанилатциклазы. Известно, что монооксид азота — один из значимых регуляторов системы кровообращения. Высвобождение монооксида азота из молекулы молсидомина происходит через промежуточное образование сиднонимина с последующим его окислением.



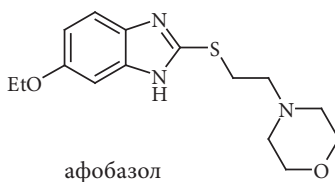
## 4. БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

### 4.1. Производные бензимидазола

Гипотензивное биологически активное вещество **дибазол** — 2-(фенилметил)-1H-бензимидазол — относится к классу бензазолов. Получают дибазол путем циклоконденсации *o*-фенилендиамина и фенилуксусной кислоты.

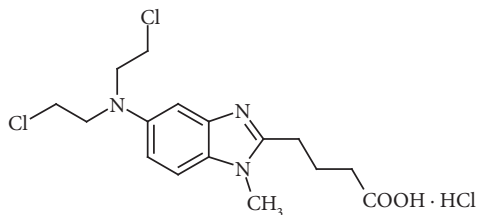


**Афобазол** (Фабомотизол) — 5-этоксип-2-[2-(морфолино)этилтио]бензимидазола дигидрохлорид — был разработан в НИИ фармакологии РАМН в качестве анксиолитика, он эффективен при генерализованном тревожном расстройстве, но не относится к биологически активным веществам первого выбора при обычных тревожных расстройствах.



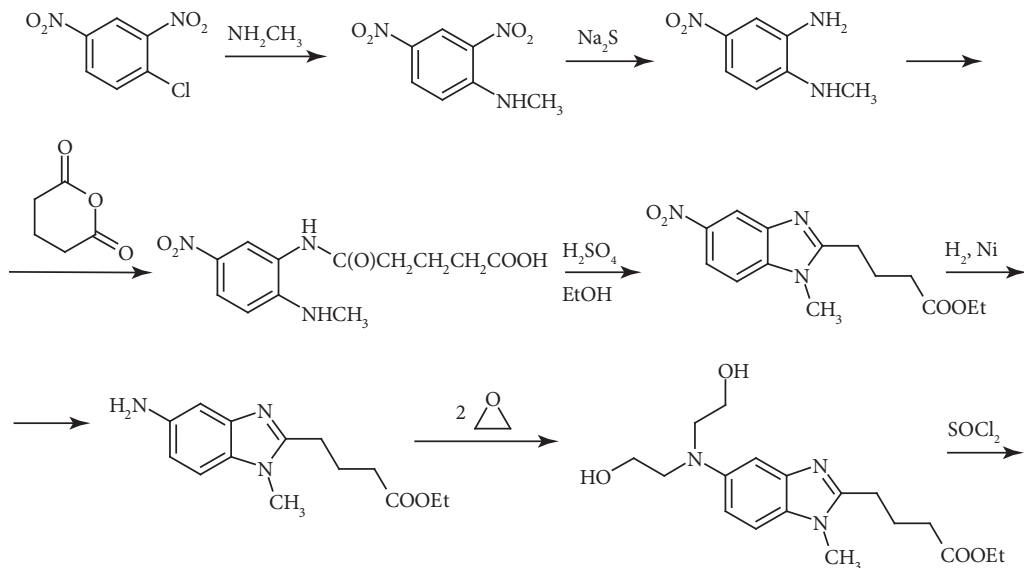


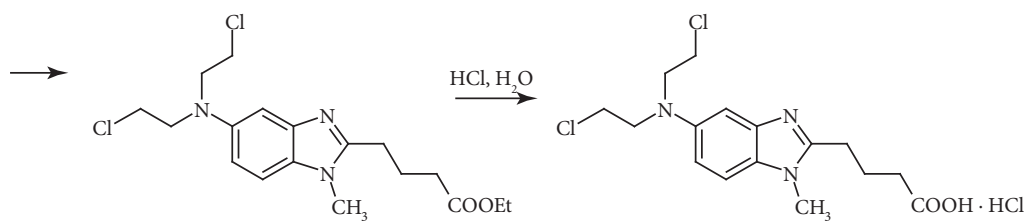
**Бендамустин** — 4-{5-[бис(2-хлорэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил}-бутановая кислота — противоопухолевое биологически активное вещество с бифункциональной алкилирующей активностью. Механизм действия бендамустина преимущественно связан с образованием перекрестных сшивок молекул одноцепочечной и двухцепочечной ДНК вследствие алкилирования.



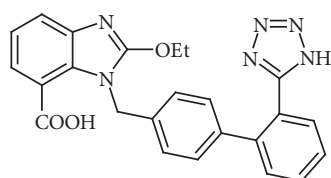
бендамустин

Для замыкания имидазольного цикла с нужным заместителем в положении 2 проводят взаимодействие 2-метиламино-5-нитроанилина с ангидридом глутаровой кислоты и циклизацию интермедиата при катализе серной кислотой. Далее осуществляют восстановление нитрогруппы до аминогруппы, бис-гидроксиэтирование аминогруппы действием двух молей окиси этилена, замещение гидроксильных групп на атомы хлора и гидролиз концевой этокси-карбонильной группы.

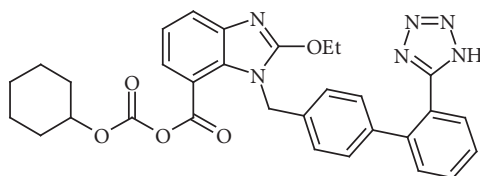




**Кандесартан** — 2-этокси-1-{[4-(2-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил)]метил}-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота — блокатор  $\text{AT}_1$ -ангиотензиновых рецепторов. Применяется в качестве антигипертензивного средства длительного действия. **Атаканд** — пролекарство кандесартана, которое гидролизруется в желудочно-кишечном тракте.

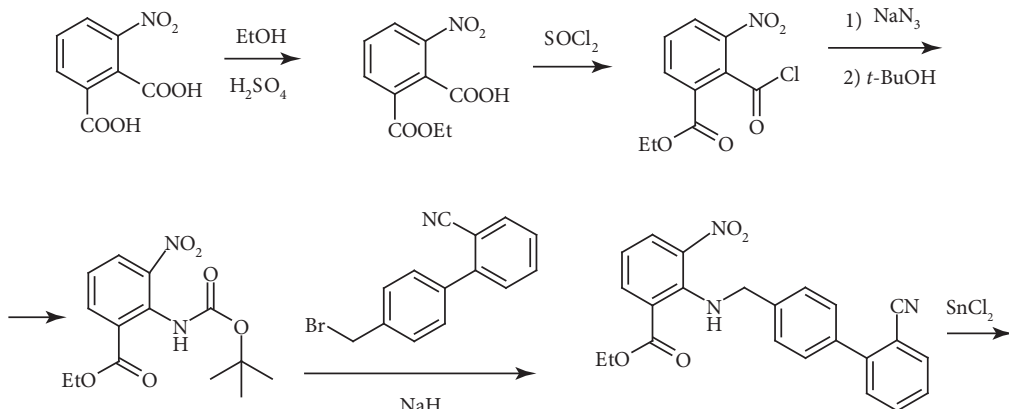


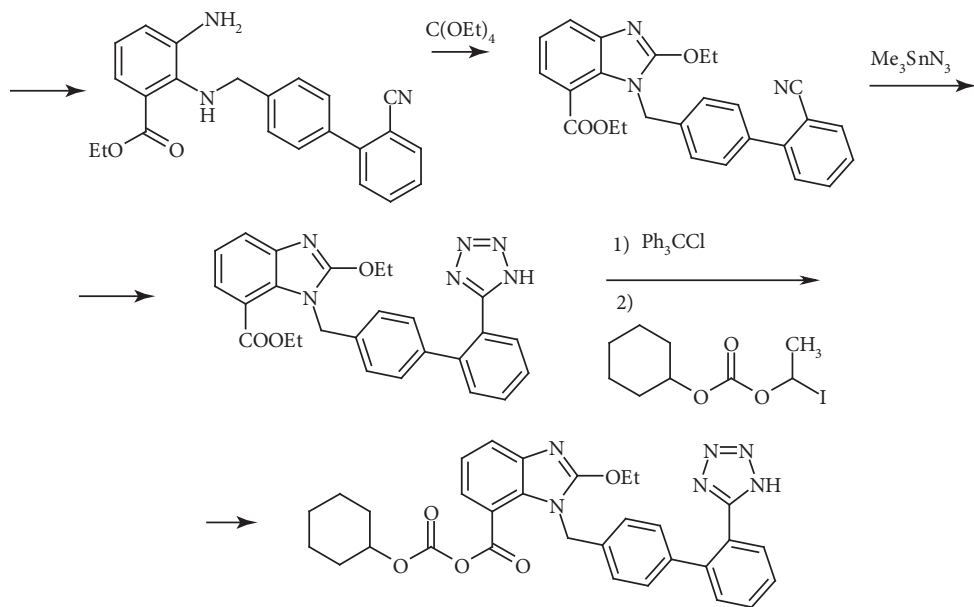
кандесартан



атаканд

Синтез атаканда основан на использовании 3-нитрофталевой кислоты. Проводят этерификацию одной карбоксильной группы, другую превращают в хлорангидридную, ацилазидную, затем — в *трет*-бутоксикарбониламино-группу с использованием перегруппировки Курциуса. Далее осуществляют реакцию с 2-циано-4'-бромметилбифенилом, восстановление нитрогруппы до аминогруппы. Конденсация интермедиата с тетраэтилортокарбонатом приводит к образованию производного 2-этоксibenзимидазола. Затем на основе нитрильной группы получают тетразольный заместитель и осуществляют модификацию карбоксильной группы в положении 7 бензимидазола.



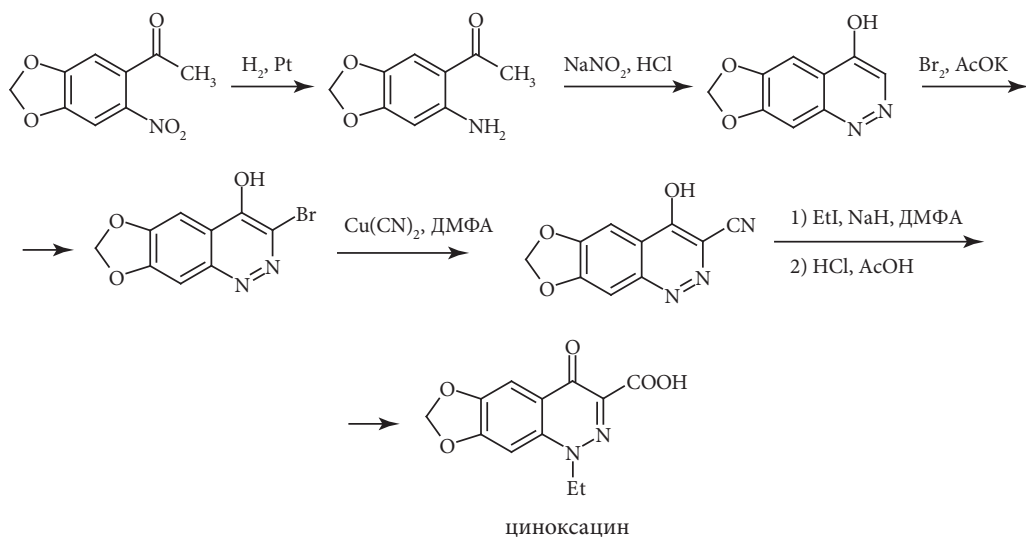


## 4.2. Производные бензодиазинов

### 4.2.1. Производные циннолина и хиноксалина

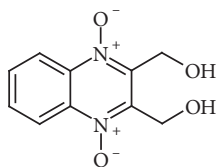
**Циноксацин** — 1-этил-1,4-дигидро-4-оксо-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]циннолин-3-карбоновая кислота — антибактериальное биологически активное вещество, аза-аналог хинолонов. Механизм его действия связан с подавлением синтеза бактериальной ДНК. Активен в отношении грамотрицательных аэробных бактерий *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*. Не оказывает воздействия на *Enterococcus*, *Pseudomonas* и *Staphylococcus*. Штаммы микроорганизмов, устойчивые к налидиксовой кислоте, устойчивы и к циноксацину.

Синтезируют циноксацин из 2-амино-4,5-метилendioкси-ацетофенона, который получают восстановлением 4,5-метилendioкси-2-нитроацетофенона водородом над платиновым катализатором. Аминопроизводное подвергают диазотированию, и происходит спонтанная циклизация в 4-гидрокси-6,7-метилendioксициннолин. Далее осуществляют бромирование молекулярным бромом в присутствии ацетата калия, в реакции 3-бромпроизводного с цианидом одновалентной меди образуется 3-циано-4-гидрокси-6,7-метилendioксициннолин. Наконец, проводят этилирование по положению 1 и гидролиз нитрильной группы до карбоксильной нагреванием в смеси соляной и уксусной кислот.

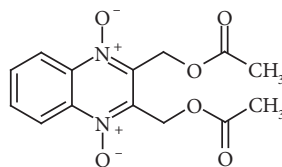


**Диоксидин** — 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалина 1,4-ди-N-оксид — эффективен в отношении стафилококков (включая некоторые метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* — MRSA), стрептококков, менингококков, грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis* и др.).

**Хиноксидин** — 2,3-хиноксалиндиметанол-диацетат-1,4-диоксид — применяют при различных (преимущественно тяжелых) гнойно-септических инфекциях, вызываемых чувствительными к его действию бактериями, особенно синегнойной палочкой, протеем или клебсиеллами.



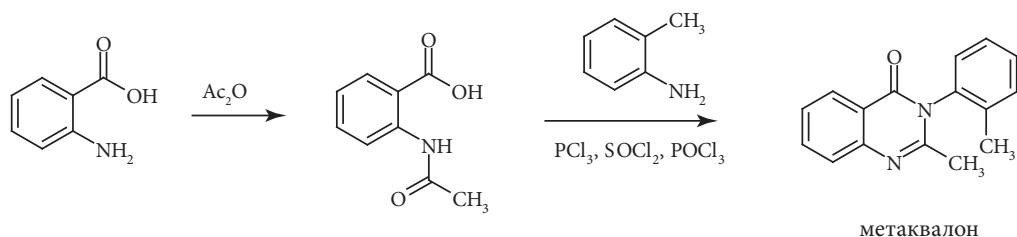
диоксидин



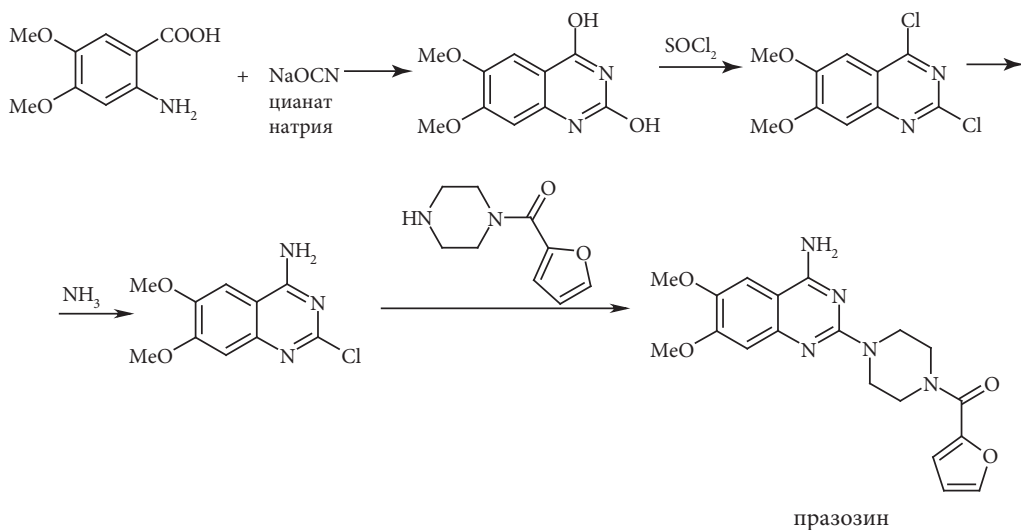
хиноксидин

#### 4.2.2. Производные хиназолина

**Метаквалон** — 2-метил-3-(2-толил)-4-хиназолинон — синтезирован в 1951 г. как безопасный заменитель барбитуратов, является седативным и снотворным средством, оказывает также умеренное противосудорожное действие. Синтез метаквалона осуществляют конденсацией N-ацетилантралиновой кислоты с 2-метиланилином.



**Празозин** — 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазин — является гипотензивным  $\alpha$ -адреноблокирующим биологически активным веществом, применяемым при гипертонической болезни и застойной сердечной недостаточности. Синтезируют празозин из 2-амино-4,5-диметоксibenзойной кислоты, которую подвергают гетероциклизации с цианатом натрия. В образовавшемся 2,4-дигидрокси-6,7-диметоксихиназолине замещают гидроксильные группы на атомы хлора обработкой тионилхлоридом (или смесью хлорокиси фосфора с пентахлоридом фосфора), затем проводят замещение атома хлора в положении 4 на аминогруппу и атома хлора в положении 2 — на остаток 2-фуроилпиперазина.

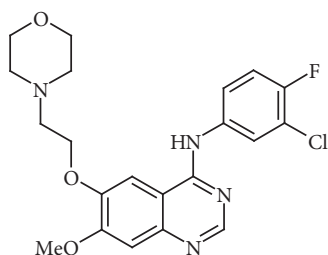


Наиболее известные биологически активные вещества ряда ариламинохиназолинов — гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, вандетаниб — прочно вошли в медицинскую практику и успешно применяются для лечения больных со злокачественными новообразованиями легких, поджелудочной и молочной желез и др.

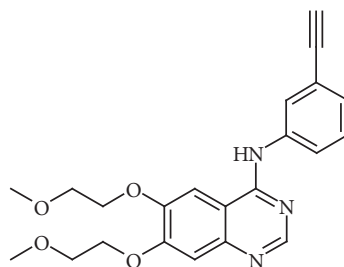
**Гефитиниб** (Iressa) — селективный ингибитор рецептора эпидермального фактора роста EGFR-TK, экспрессия которого наблюдается во многих солидных опухолях; тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека,

метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток, повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии.

**Эрлотиниб** (Tarceva) — противоопухолевое средство, ингибитор EGFR-ТК, отвечающий за процесс внутриклеточного фосфорилирования эпидермального фактора роста, экспрессия которого наблюдается на поверхности как нормальных, так и опухолевых клеток. Применяется при лечении больных немелкоклеточным раком легкого после неэффективного проведения курса (курсов) химиотерапии; больных с местно-распространенным, неоперабельным или метастатическим раком поджелудочной железы.



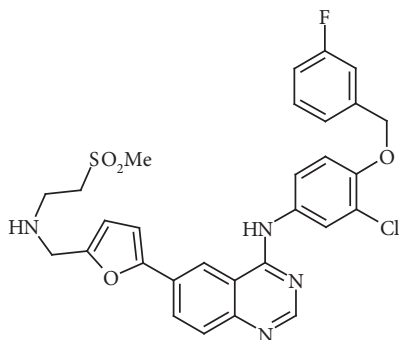
гифитиниб



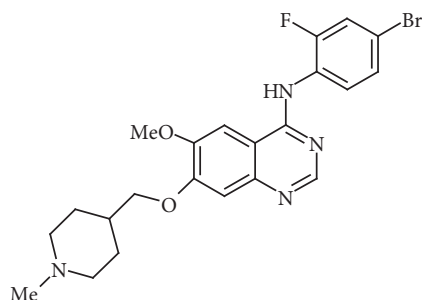
эрлотиниб

**Лапатиниб** (Тайверб) — противоопухолевое биологически активное вещество, обратимый ингибитор тирозинкиназы рецепторов. Согласно результатам исследований лапатиниб эффективен при назначении его в качестве монотерапии и комбинированной терапии пациенткам с метастатическим раком молочной железы.

**Вандетаниб** (Caprelsa) ингибирует активность RET-тирозинкиназы (важного стимулятора роста при определенных типах рака щитовидной железы).



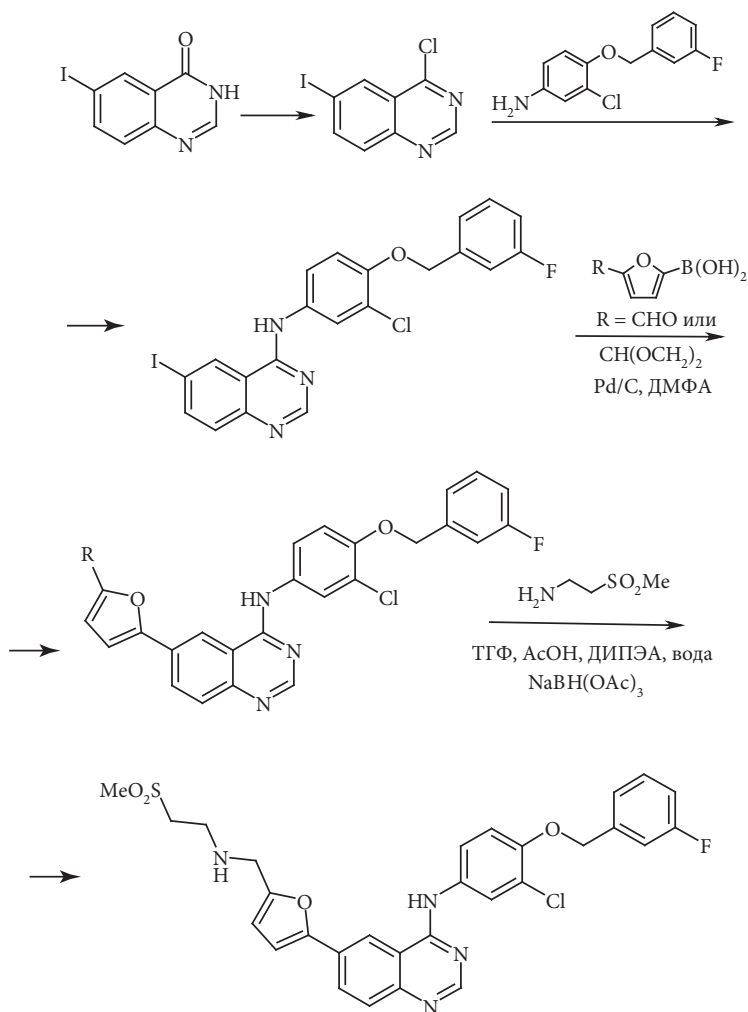
лапатиниб



вандетаниб

Для синтеза лапатиниба используют 6-йод-3Н-хиназолин-4-он, который подвергают хлордезоксигенированию, замещению атома хлора на производное

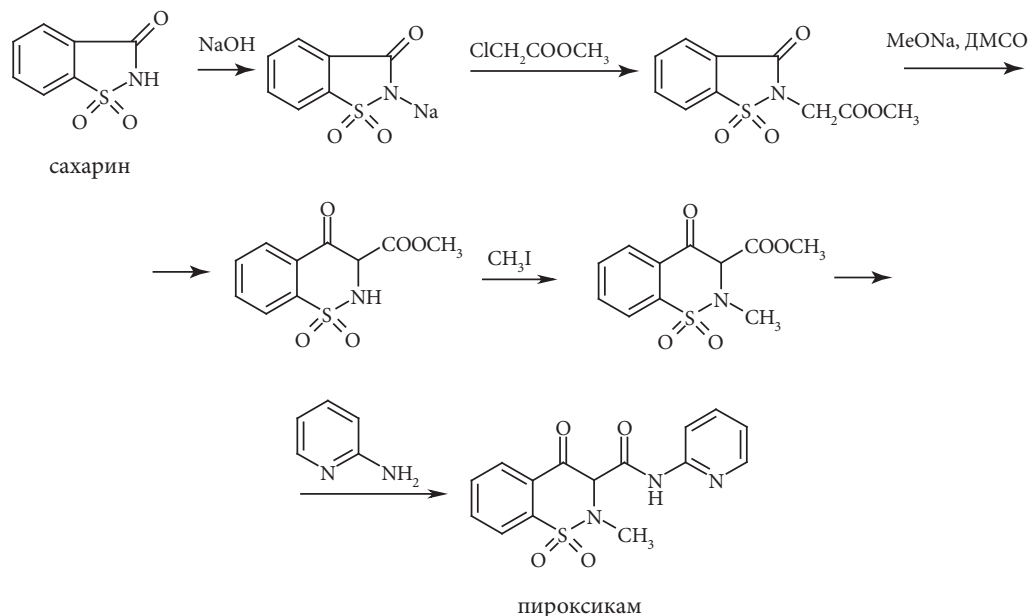
анилина. Затем вводят фурильный фрагмент в положение 6 с использованием кросс-сочетания по Сузуки и, наконец, осуществляют восстановительное аминирование.



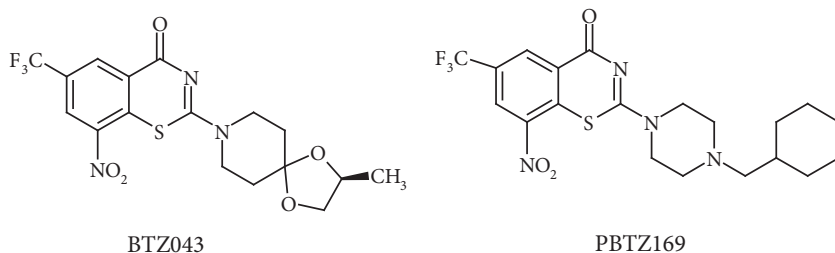
### 4.3. Производные бензотиазина, фенотиазина, бензотиадиазина, бензотриазина

**Пироксикам** — нестероидное противовоспалительное биологически активное вещество, неселективно ингибирующее фермент циклооксигеназу. Хорошо зарекомендовал себя в лечении больных с ревматоидным артритом, остеоартритом и другими заболеваниями опорно-двигательной системы, также используется при дисменорее и для купирования послеоперационных болей.

Длительный период полувыведения пироксикама позволяет применять его один раз в день. Синтез осуществляют из натриевой соли сахарина: проводят взаимодействие с метиловым эфиром хлоруксусной кислоты, затем перегруппировку в ДМСО в присутствии метоксида натрия, метилирование по атому азота и реакцию с 2-аминопиридином.



В последнее десятилетие возрос интерес к 2-замещенным 1,3-бензотиазин-4-онам. Находящиеся на последней стадии клинических испытаний 6-трифторметил-8-нитробензотиазин-4-оны BTZ043 и PBTZ169, содержащие пиперидиновый и пиперазиновый фрагменты в положении 2, продемонстрировали высокую активность в отношении мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза (МИК 0,3–1,0 нМ)<sup>9</sup>.



<sup>9</sup> См.: Recent advancements in the development of anti-tuberculosis drugs / S. Chetty, M. Ramesh, A. Singh-Pillay, M. E. S. Soliman // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. P. 370–386.



Главной мишенью бензотиазинов является фермент декапренил-фосфорил- $\beta$ -D-рибоза-2-эпимераза (DprE1), который катализирует эпимеризацию декапренилфосфорил- $\beta$ -D-рибозы (DPR) в декапренилфосфориларабинозу (DPA), ключевой интермедиат в синтезе арабиана клеточной стенки (рис. 3).

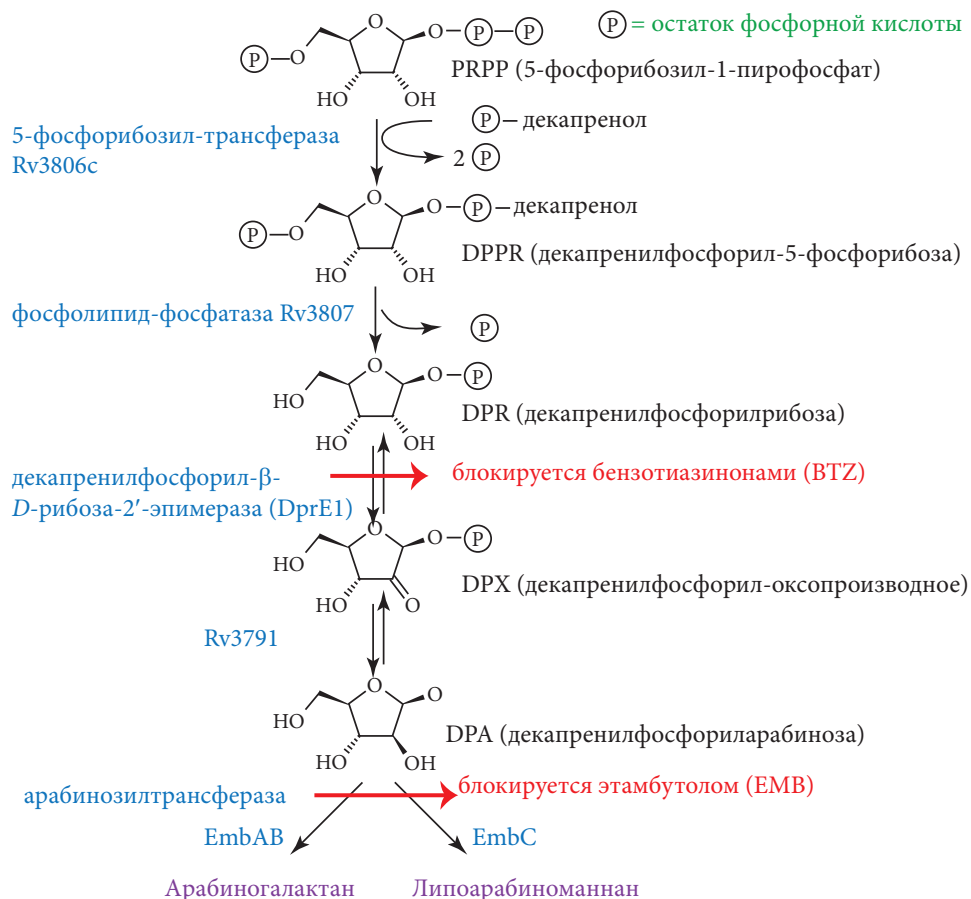
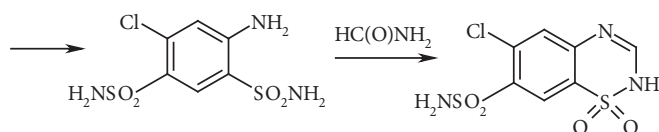


Рис. 3. Стадии биосинтеза арабиногалактана (АГ), ингибирование синтеза АГ бензотиазином<sup>10</sup>

Ряд производных фенотиазина зарекомендовали себя в качестве нейролептиков. **Аминазин** и **промазин** вызывают седативный эффект, уменьшают двигательную активность, увеличивают длительность и интенсивность действия снотворных, наркотических и местно-анестезирующих средств; обладают противорвотным и гипотермическим свойствами.

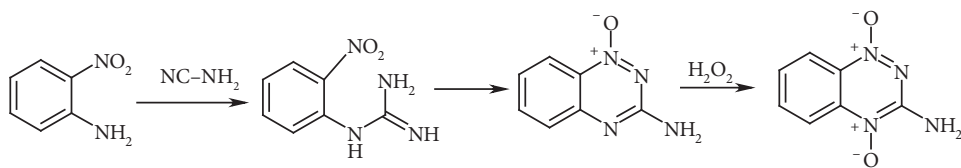
<sup>10</sup> Приведено по: Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis / V. Makarov, G. Manina, K. Mikusova, U. Möellmann [et al.] // Science. 2009. Vol. 324. P. 801–804.





хлортиазид

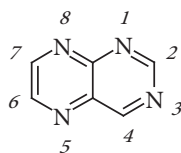
**Тиарапазамин** — производное бензотриазина — относится к классу гипоксиселективных цитотоксинов, проявляет высокую селективную цитотоксичность по отношению к клеткам, находящимся в условиях гипоксии. Установлено, что тиарапазамин усиливает действие облучения и цисплатина. Рандомизированные исследования по II и III фазам клинических испытаний показали, что тиарапазамин в сочетании с облучением и/или цисплатином улучшает результаты лечения больных с опухолями головы и шеи, немелкоклеточным раком легкого. В настоящее время тиарапазамин успешно проходит III фазу клинических испытаний в сочетании с цисплатином, являясь, таким образом, первым специфическим активируемым гипоксией биологически активным веществом, внедренным в клиническую практику. Соединение синтезируют взаимодействием *o*-нитроанилина с цианамидом, образовавшийся N-оксид 3-аминобензотриазина подвергают окислению по атому азота в положении 4 действием перекиси водорода.



тиарапазамин

#### 4.4. Производные птеридина

Птеридин — бициклический гетероцикл, состоящий из пиримидинового и пиазинового гетероциклических колец:

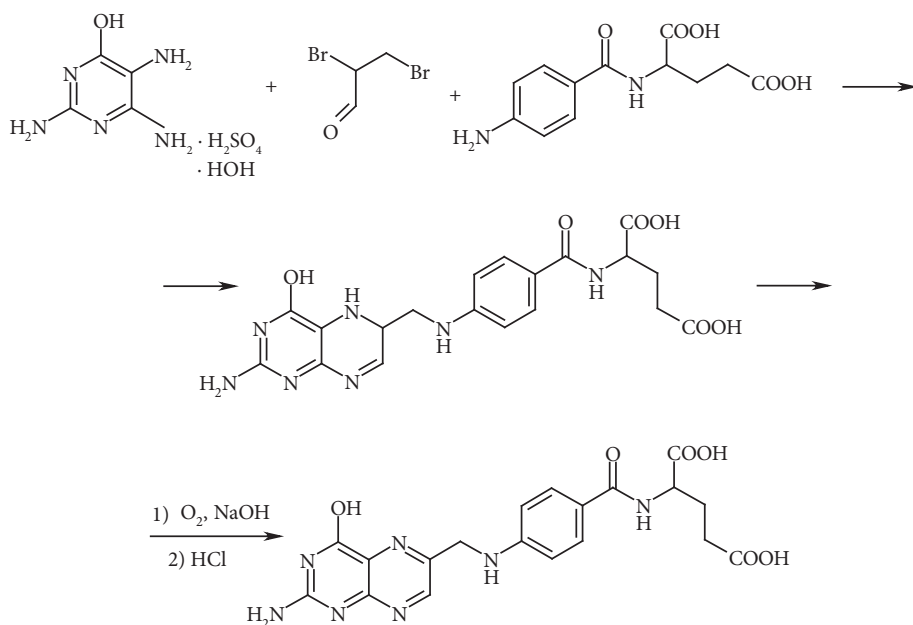


птеридин

**Фолиевая кислота** (витамин В<sub>с</sub>) необходима для роста и развития кровеносной и иммунной систем. Состоит фолиевая кислота из трех фрагментов: птерина, *p*-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты.



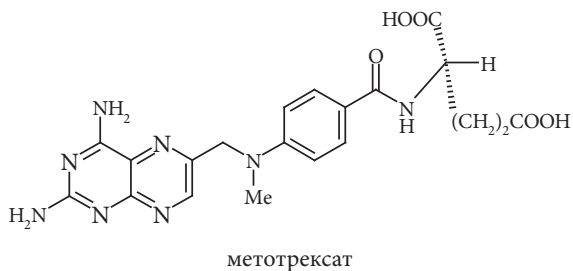
Для синтеза фолиевой кислоты используют трехкомпонентную реакцию конденсации серно-кислой соли 2,5,6-триамино-4-гидроксипиримидина и *N*-(*p*-аминобензоил)глутаминовой кислоты с 2,3-дибромпропионовым альдегидом:



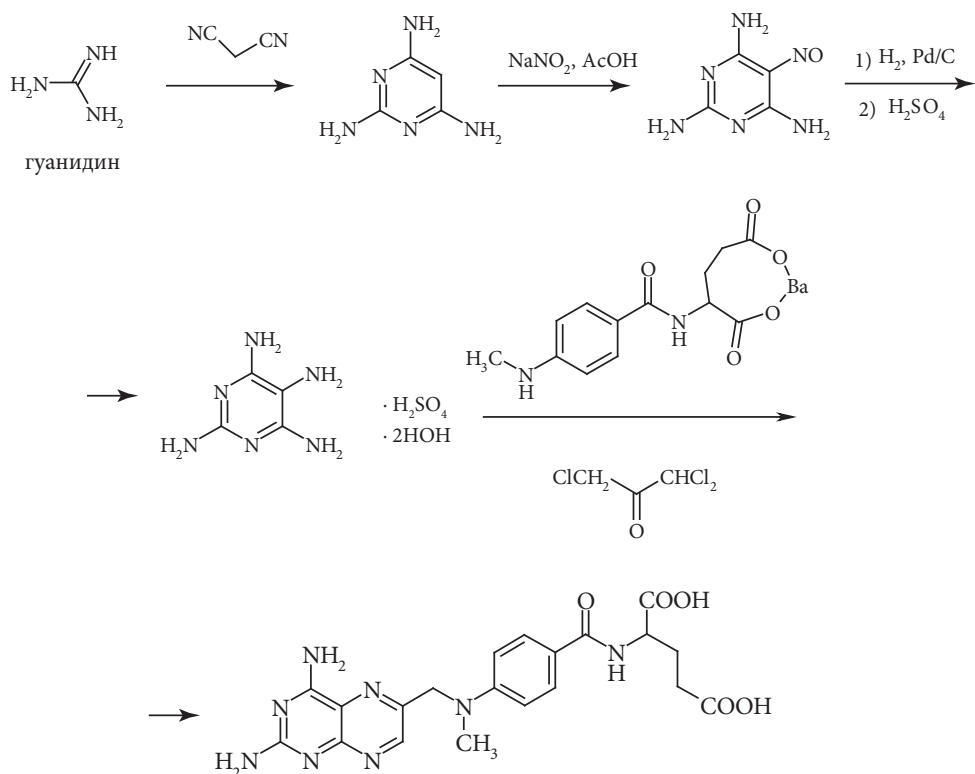
Основная биохимическая функция витамина В<sub>с</sub> в составе кофермента тетрагидрофолиевой кислоты связана с переносом одноуглеродных фрагментов (формил-, оксиметил-, метенил-, метил-, формимино-) различных метаболитов (эти процессы рассматриваются в курсе «Биохимия»).

**Метотрексат** — противоопухолевое биологически активное вещество из группы антиметаболитов — антагонистов фолиевой кислоты. Механизм действия метотрексата связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата в результате необратимого связывания с дигидрофолат-

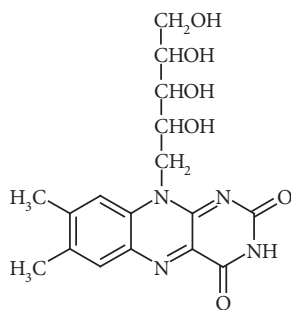
редуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат.



Получают метотрексат трехкомпонентной конденсацией с участием сернокислой соли 2,4,5,6-тетрааминопиримидина, трихлорацетона и бариевой соли *n*-N-метиламинобензоил-*L*-глутаминовой кислоты.

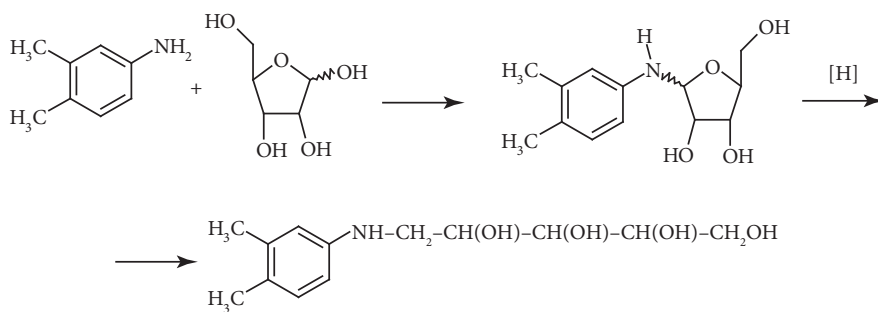


**Рибофлавин** (витамин В<sub>2</sub>) состоит из изоаллоксазина и спирта рибитола. Молекула изоаллоксазина представляет собой три ароматических кольца — бензольное, пиримидиновое и пиазиновое, причем в пиримидиновом кольце содержатся два гидроксильных заместителя.

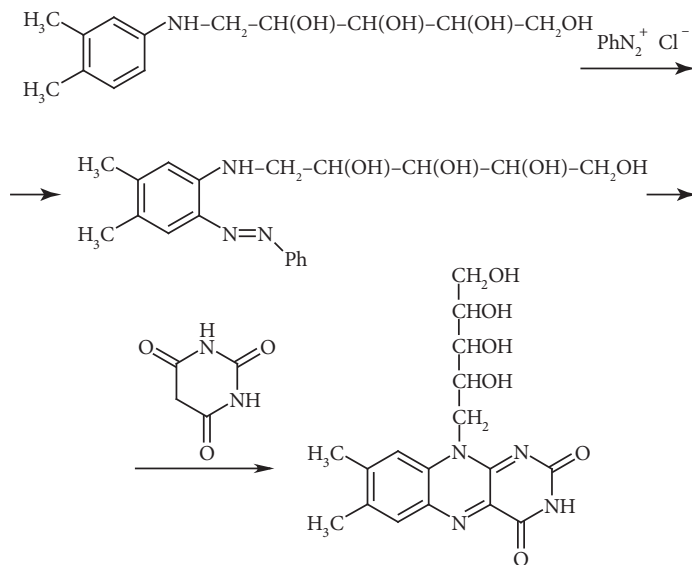


рибофлавин

Для синтеза рибофлавина сначала из 3,4-ксилидина получают 3,4-ксилидин-N-*D*-рибопиранозид, который восстанавливают до 3,4-ксилил-1-*D*-рибамина:



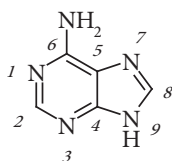
Далее осуществляют реакцию азосочетания рибомина с фенилдиазонийхлоридом и реакцию взаимодействия полученного азосоединения с барбитуровой кислотой.



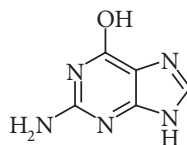
Витамин В<sub>2</sub> образует в организме коферменты около 30 ферментов, осуществляющих перенос водорода на различные субстраты. Часто рибофлавин называют самым значимым веществом для красоты — от его содержания в организме зависит качество эпидермиса. Этот витамин участвует в процессах кроветворения и формирования иммунных антител, поддерживает репродуктивную систему человека, нормализует деятельность щитовидной железы и регулирует рост организма в детский и подростковый периоды.

## 4.5. Производные пуринов

Среди пуриновых оснований в ДНК и РНК преимущественно встречаются аденин и гуанин.

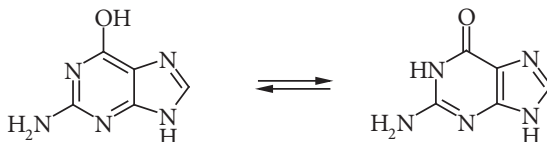


аденин (6-аминопурин)

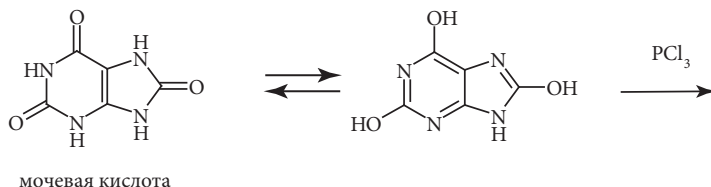


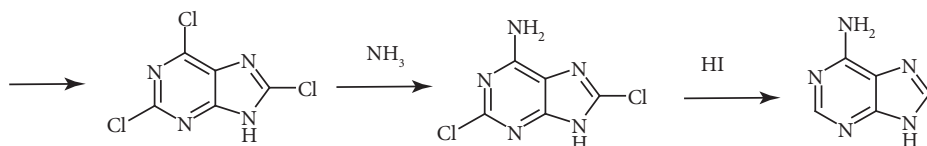
гуанин

В нуклеиновых кислотах пуриновые и пиримидиновые основания главным образом находятся в лактамной и аминной формах, что обеспечивает правильность спаривания нуклеотидов в ходе матричных синтезов нуклеиновых кислот.

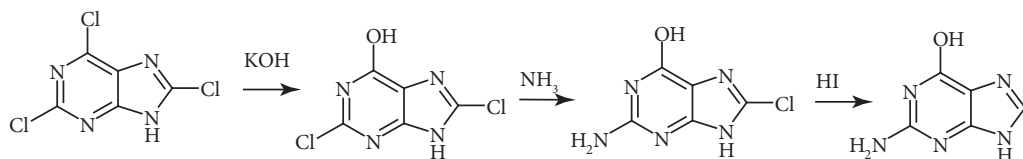


**Аденин** можно синтезировать из мочевой кислоты путем реакции хлордзоксигенирования и последующего селективного замещения атома хлора в положении 6 на аминогруппу. Реакционная способность атомов хлора в пурине убывает в ряду 6 > 2 > 8, поэтому при комнатной температуре удастся осуществить нуклеофильное замещение только атома хлора в положении 6. Связи С–Cl в положениях 2 и 8 восстанавливают действием йодистоводородной кислоты.

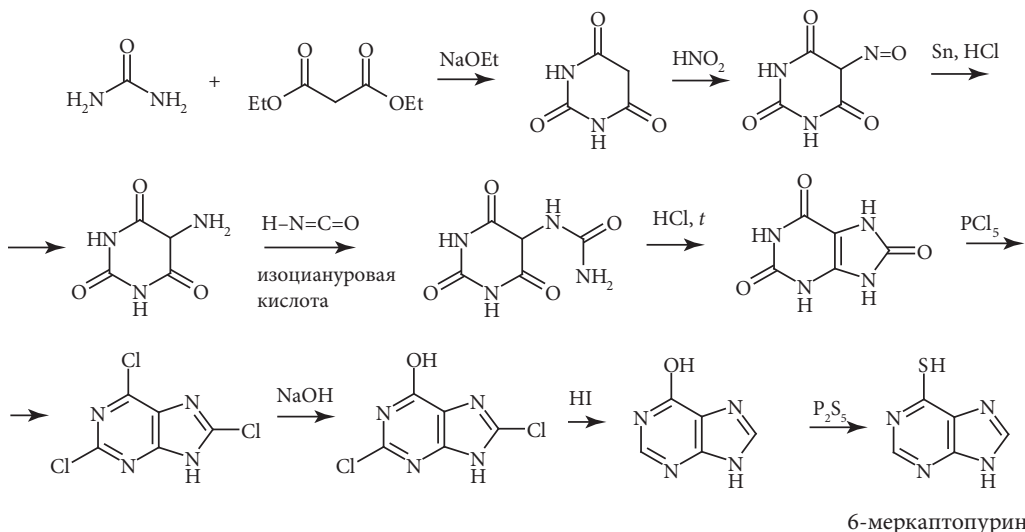




Для получения **гуанина** из 2,4,8-трихлорпурина осуществляют замещение атома хлора в положении 6 на гидроксигруппу в мягких условиях, затем атом хлора в положении 2 замещают на аминогруппу и, наконец, восстанавливают связь C–Cl в положении 8.

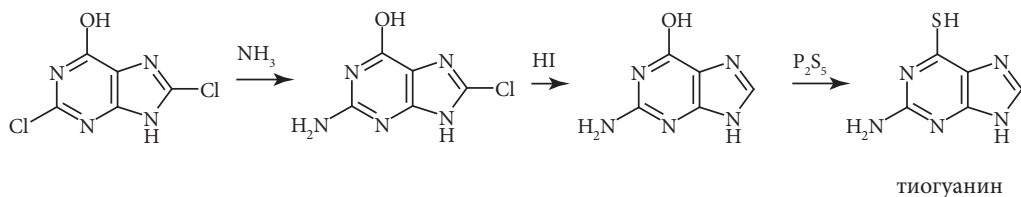


**6-Меркаптопурин** — цитостатическое биологически активное вещество из группы антиметаболитов. Применяют при следующих заболеваниях: миелолейкоз, хорионэпителиома матки, ретикулезы, острый лимфобластный лейкоз и хронический гранулоцитарный лейкоз. Синтез 6-меркаптопурина осуществляют путем обработки гипоксантина (6-гидроксипурина) пентасульфидом фосфора. Гипоксантин, в свою очередь, получают по методу Фишера, который заключается в реакции 5-аминобарбитуровой кислоты с изоциануровой кислотой и циклизации образовавшегося интермедиата при нагревании в соляной кислоте.





**Тиогуанин** обладает, подобно меркаптопурина, выраженной иммуносупрессивной активностью. В организме превращается в активную форму — трифосфат, который замещает гуаниновый нуклеотид и ингибирует синтез ДНК. Синтез тиогуанина осуществляют замещением атома хлора в положении 2 2,8-дихлор-6-гидроксипурина на аминогруппу, восстановлением связи C–Cl в положении 8 и, наконец, реакцией тионирования.

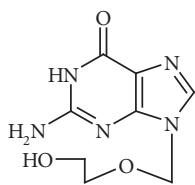


**Ацикловир** — важное противовирусное биологически активное вещество, открытое в 1970-х гг.; представляет собой классический терминатор цепи, удовлетворяющий следующим требованиям:

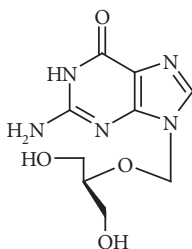
- 1) содержит фрагмент гуанина, что позволяет образовать комплементарную пару с цитозиновым остатком темплатной цепи;
- 2) хотя сам ацикловир не содержит трифосфатной группы, она добавляется к молекуле в инфицированной вирусом клетке;
- 3) пентозный остаток не завершен — отсутствует гидроксильная группа в положении 3', которая имеется в нормальном дезоксигуанозине, следовательно, цепь ДНК не может достраиваться дальше.

Особенно эффективен ацикловир в отношении вирусов простого герпеса, опоясывающего герпеса (лишай) и ветряной оспы. Это соединение является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанозина, нормального компонента ДНК.

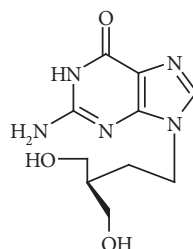
**Ганцикловир** — аналог ацикловира, имеющий дополнительную гидроксиметильную группу, **валганцикловир** — пролекарство этого соединения. Ганцикловир активен в отношении цитомегаловируса, вируса *Herpes simplex* типов 1 и 2, вируса Эпштейна — Барра, вируса *Varicella zoster* и вируса гепатита В. Под влиянием кодируемой вирусом тимидиновой киназы ганцикловир быстро фосфорилируется в форму монофосфата, а затем под действием клеточных киназ последовательно превращается в дифосфат и трифосфат. Действуя как субстрат и встраиваясь в ДНК, ганцикловира трифосфат конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу, что приводит к подавлению синтеза ДНК за счет ингибирования элонгации цепи последней.



ацикловир

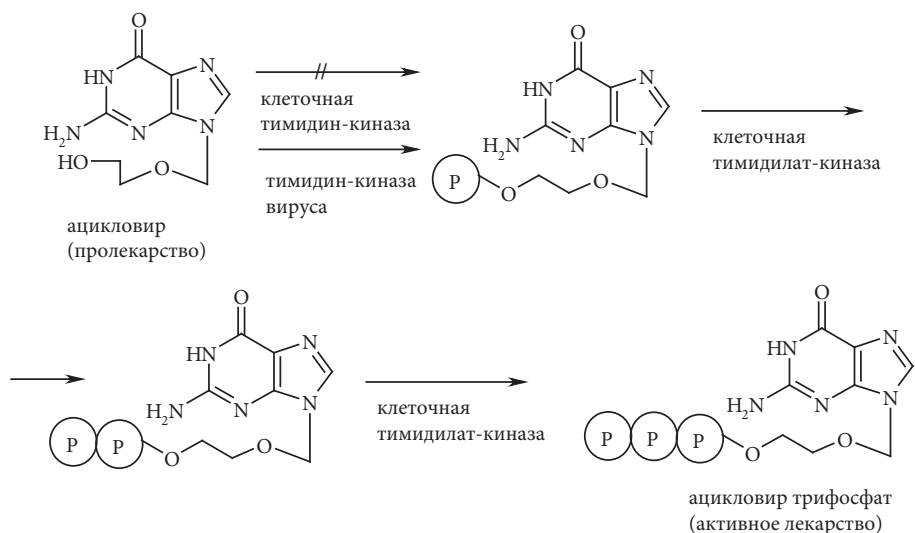


ганцикловир



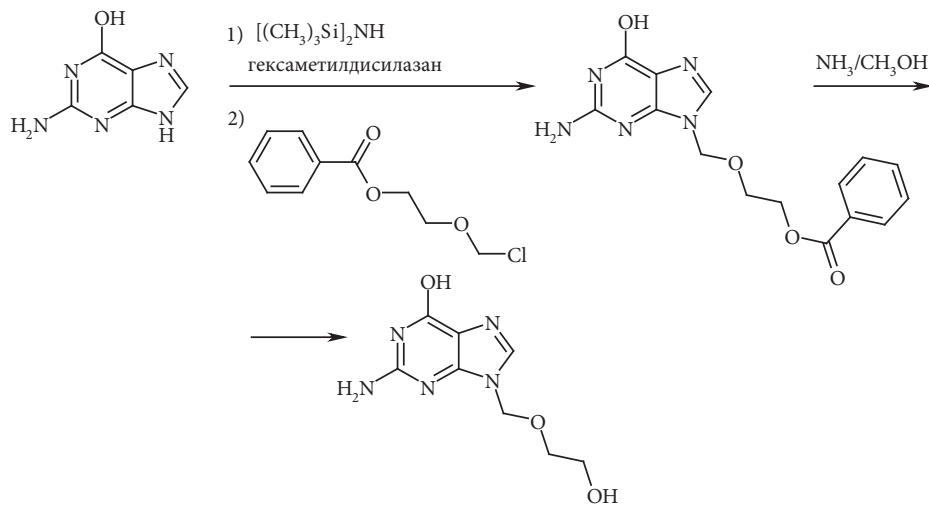
пенцикловир

Важно, что трифосфат ацикловира не ингибирует ДНК-полимеразу в нормальной неинфицированной клетке. Первая реакция фосфорилирования катализируется ферментом тимидин-киназа. Хотя данный фермент и присутствует в клетке хозяина, этот же фермент, содержащийся в клетке вируса герпеса, — особенный. Оказалось, что вирусная тимидин-киназа в 100 раз эффективнее превращает ацикловир в его монофосфат, чем тимидин-киназа клетки хозяина. Сразу после своего образования монофосфат превращается в трифосфат при участии клеточной тимидин-киназы. Таким образом, в нормальной неинфицированной клетке ацикловир — неподходящий субстрат для клеточной тимидин-киназы и остается в виде пролекарства<sup>11</sup>. Это обстоятельство, а также селективный захват ацикловира инфицированными клетками объясняют его отличную активность и низкую токсичность по сравнению с ранее использовавшимися биологически активными веществами для лечения герпесной инфекции. Еще одна особенность ацикловира такова: его трифосфат к вирусной ДНК-полимеразе в 50 раз селективнее, чем к клеточным полимеразам.

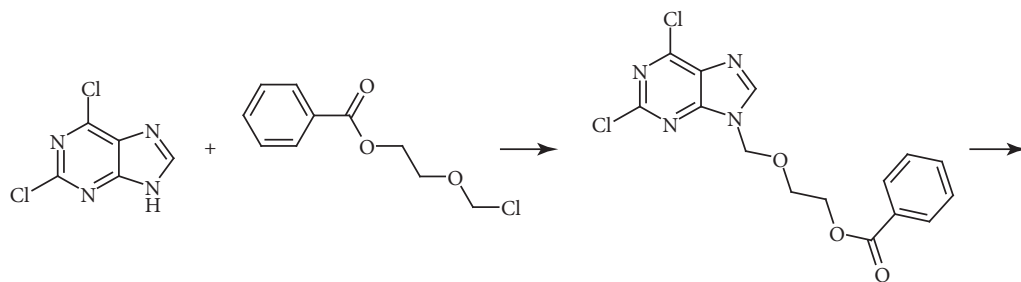


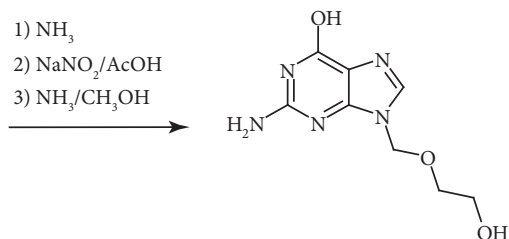
<sup>11</sup> См.: Patrick G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. P. 472.

Ацикловир — 2-амино-1,9-дигидро-9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6Н-пурин-6-он — можно синтезировать путем алкилирования гуанина 1-бензоилокси-2-хлорметоксиэтаном в присутствии третиламина. Гидроксид- и аминогруппы гуанина предварительно защищают обработкой гексаметилдисилазана. После стадии алкилирования триметилсилильную защиту удаляют обработкой водой. 9-(2-Бензоилокси-этоксиметил)гуанин обрабатывают метанольным раствором аммиака, в результате получают ацикловир.



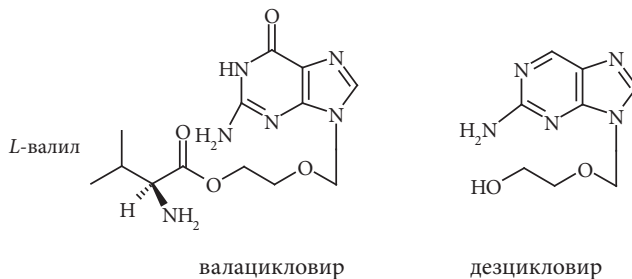
Другой способ синтеза ацикловира основан на использовании 2,6-дихлорпурина, который обрабатывают тем же алкилирующим агентом — 1-бензоилокси-2-хлорметоксиэтаном в диметилформамиде в присутствии триэтиламина. При взаимодействии 2,6-дихлор-9-(2-бензоилоксиэтоксиметил)пурина с раствором аммиака оба атома хлора замещаются на аминогруппы, далее проводят диазотирование нитритом натрия в разбавленной уксусной кислоте, в результате чего только одна из двух аминогрупп (в положении 6 пурина) селективно замещается на гидроксигруппу. Наконец, после удаления бензоильной защиты путем обработки интермедиата метанольным раствором аммиака получают ацикловир.





Пероральная доступность ацикловира достаточно низкая (15–30 %), поэтому разрабатывались пролекарства для повышения его растворимости в воде. **Валациклоvir** — *L*-валильный эфир ацикловира — абсорбируется из кишечника значительно эффективнее, чем ациклоvir. Однако пролекарство имеет близкую к ацикловиру полярность и способность к ионизации, и оно не может проникать через клеточную мембрану в стенке кишечника путем пассивной диффузии лучше, чем сам ациклоvir. Кроме того, *D*-валильный аналог валацикловира абсорбируется значительно хуже, следовательно, имеет место его специфическое связывание в процессе абсорбции. Это означает, что пролекарство переносится в кишечнике транспортными белками и благодаря остатку валина распознается и связывается с этими протеинами. В процесс доставки валацикловира вовлекаются транспортные протеины, которые обычно переносят дипептиды через клеточную мембрану: hPEPT-1 (human intestinal proton-dependent oligopeptide transporter-1) и HTP-1 (human intestinal di-/ tripeptide transporter-1). Сразу после абсорбции валациклоvir гидролизуется до ацикловира в печени и стенке кишечника.

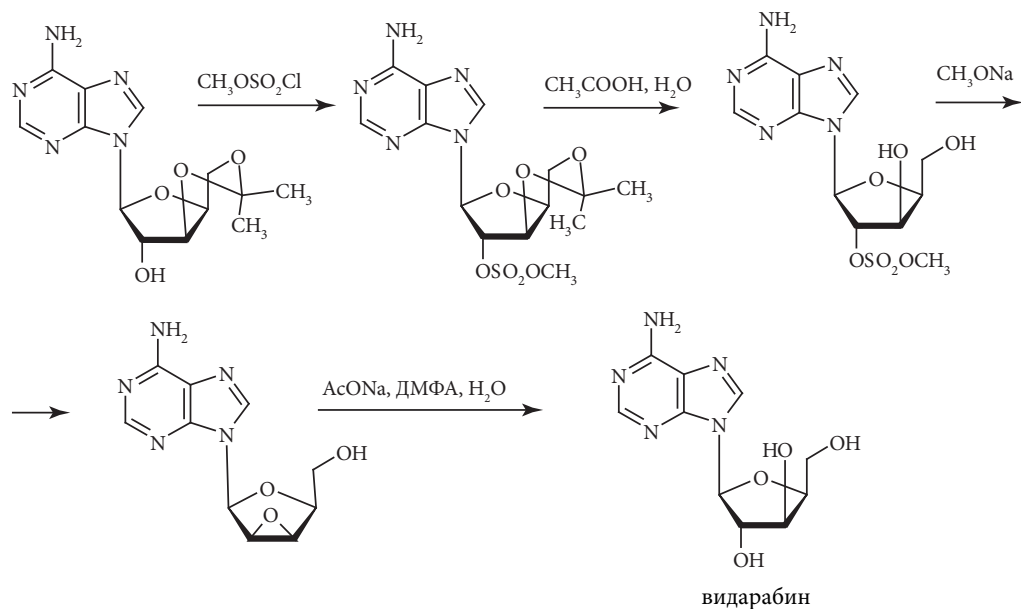
**Дезциклоvir** — пролекарство ацикловира. У дезцикловира отсутствует карбонильная группа в положении 6 пуринового фрагмента, поэтому данное соединение лучше растворяется в воде. После проникновения в кровь дезциклоvir метаболизируется, в результате чего окисляется по положению 6 до ацикловира при участии клеточной ксантин-оксидазы.



Структурный аналог аденозина — **видарабин** — 9-β-арабинофуранозил-6-амино-9Н-пурин — обладает эффективностью в отношении вирусов простого герпеса (типа 1 и 2), ветрянки, гепатита В и цитомегаловируса.

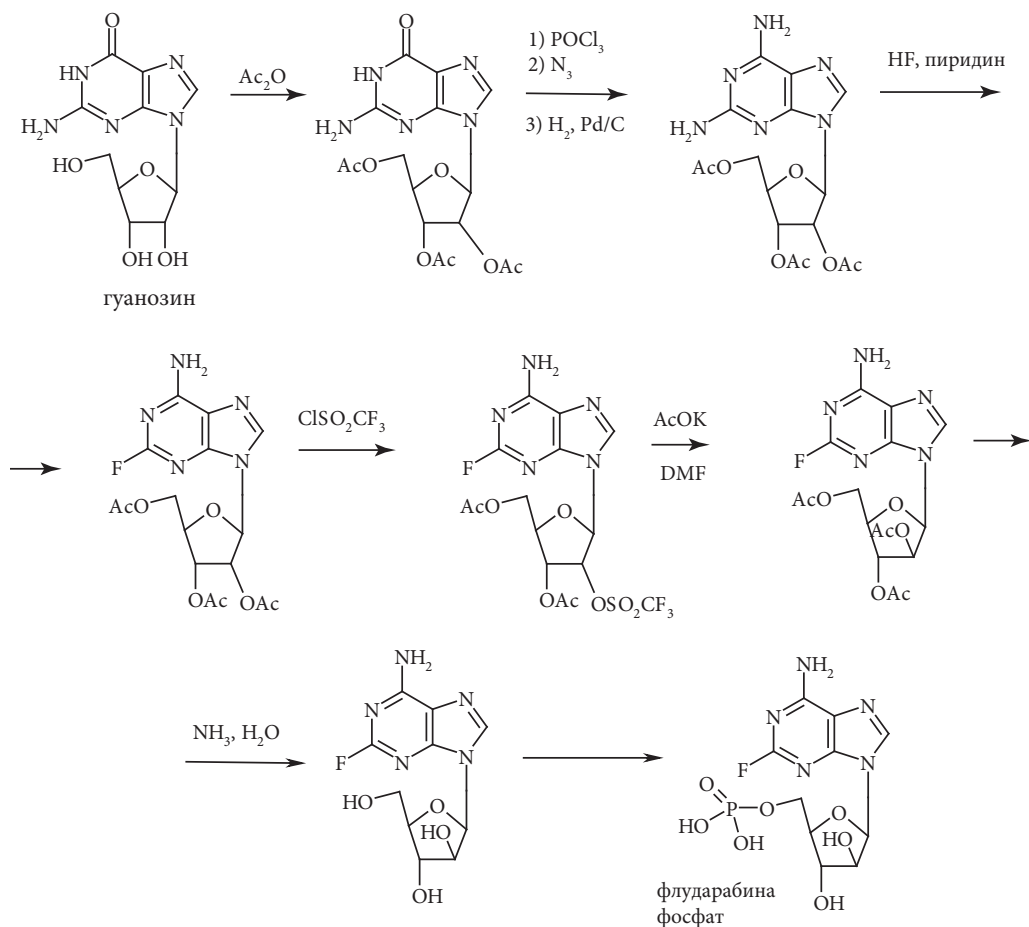
Видарабин синтезируют из β-*D*-ксилофуранозида аденина, имеющего ацетонидную защиту, реакцией с метансульфонилхлоридом. В результате дли-

тельного нагревания в 90 %-й уксусной кислоте удаляют защитную группу в 9-(3',5'-О-изопропилиден-β-D-ксилофуранозид)аденина мезилате. Взаимодействие с метоксидом натрия приводит к образованию эпоксида, который подвергается раскрытию эпоксидного цикла под действием ацетата натрия в смеси ДМФА — вода с образованием дигидроксипроизводного.

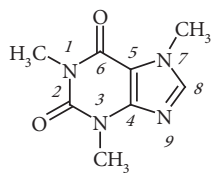


**Флударабин** — противоопухолевое биологически активное вещество, оказывает цитотоксическое действие, которое, по-видимому, связано с ингибированием РНК-редуктазы, ДНК-полимеразы (альфа/дельта и эpsilon), ДНК-праймазы и ДНК-лигазы, что приводит к угнетению синтеза ДНК. В силу выраженной иммуносупрессивной активности флударабина фосфат получил применение не только по основным показаниям (лимфолейкозы и неходжкинские лимфомы), но и в качестве одного из компонентов режима кондиционирования реципиента при трансплантации костного мозга, а также при острых формах реакций трансплантата против хозяина и реакций отторжения трансплантата.

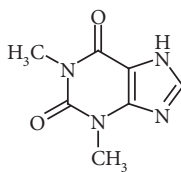
Для получения флударабина из гуанозина проводят ацильную защиту трех гидроксильных групп пентозного остатка, трансформацию гидроксильной группы в положении 6 пуринового фрагмента в аминогруппу, замещение аминогруппы в положении 2 на атом фтора. Далее получают трифлатное производное по положению 2 пентозного фрагмента, проводят замещение группировки  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}$  под действием ацетата калия в диметилформамиде с обращением конфигурации и, наконец, снятие ацильной защиты с трех гидроксильных групп.



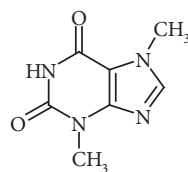
**Пуриновые алкалоиды** представляют собой N-метилованные ксантины. Кофеин является 1,3,7-триметилксантином, теобромин — 3,7-диметилксантином, теofilлин — 1,3-диметилксантином.



кофеин



теofilлин



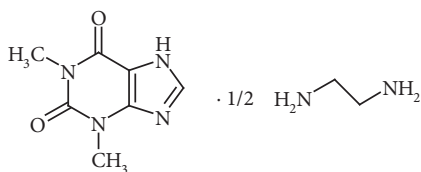
теобромин

**Кофеин** — психоактивное стимулирующее биологически активное вещество с горьким вкусом, содержащееся в кофе, чае, какао, коле. Влияя на центральную нервную систему (головной и спинной мозг), кофеин усиливает дыхание, повышает частоту и силу сердечных сокращений, ускоряет обмен веществ и тем самым создает ощущение бодрости, снимает усталость и сонливость. Также

кофеин оказывает мочегонное действие и стимулирует сужение кровеносных сосудов, что определяет его способность облегчать головную боль, вызванную их расширением (этим обусловлено присутствие данного вещества в комбинированном препарате от головной боли Цитрамон). Кроме того, кофеин повышает мышечный тонус и улучшает координацию движений.

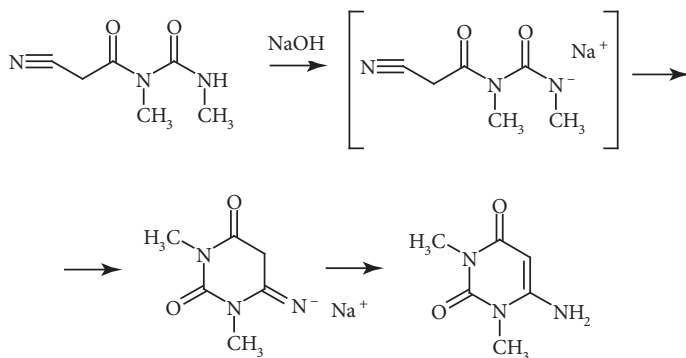
**Теofilлин** содержится в чае, **теобромин** — в чае и какао. Их действие аналогично действию кофеина, но мочегонный эффект более сильный и продолжительный. Применяют теofilлин и теобромин как сердечно-сосудистые средства.

На использовании кислотных свойств пуриновых алкалоидов основано получение водорастворимых препаратов. Примером такого препарата может служить **эуфиллин** — соль теofilлина с этилендиамином.

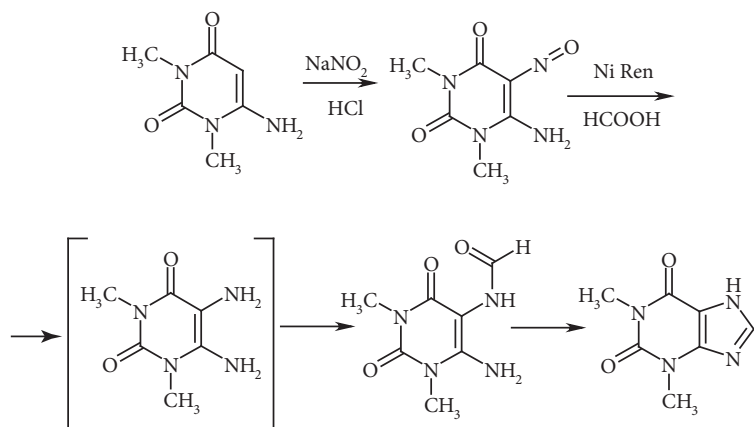


эуфиллин

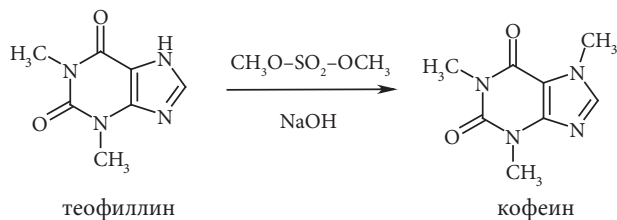
В основе промышленного получения теofilлина лежит взаимодействие диметилмочевины с циануксусной кислотой в присутствии уксусного ангидрида и циклизации полученного интермедиата в аминоурацил в присутствии щелочи:



Для аннелирования имидазольного цикла реализуется реакция нитрозирования, проводится каталитическое восстановление нитрозогруппы муравьиной кислотой, сопровождающееся формилированием аминогруппы, завершает синтез термическая циклизация.

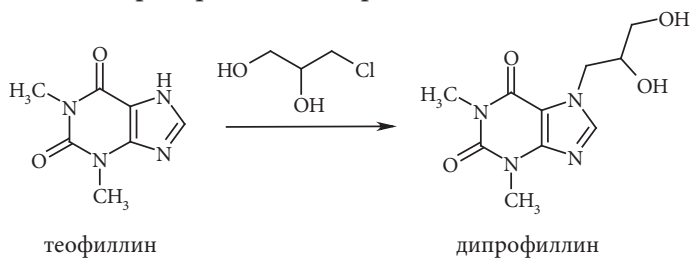


Метилирование теофиллина при 20–30 °С диметилсульфатом в щелочи дает кофеин практически с количественным выходом.



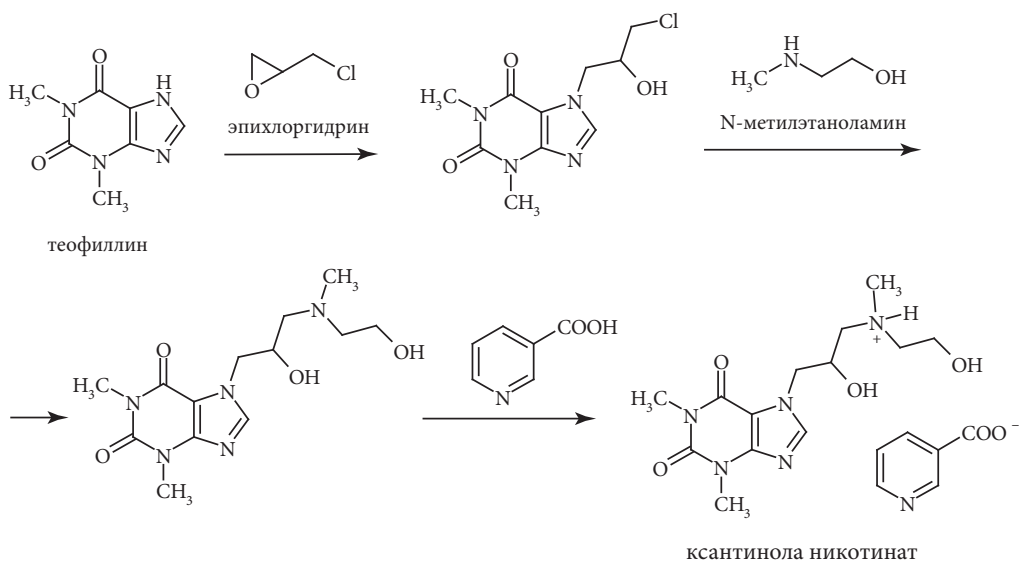
Реакции алкилирования теофиллина используются для получения дипрофиллина и ксантинола никотината.

**Дипрофиллин** — 7-(2,3-дигидроксипропил)теофиллин — применяется при бронхиальной и сердечной астме, при хронической коронарной недостаточности. Производство его осуществляется алкилированием натриевой соли теофиллина α-моноклоргидрином глицерина.

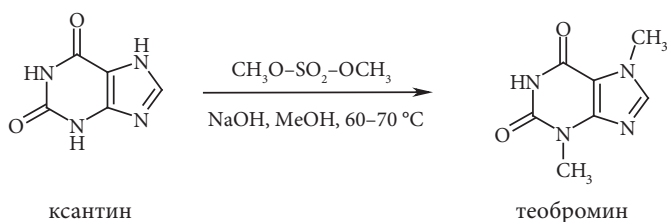


**Ксантинола никотинат** расширяет периферические сосуды, усиливает мозговое кровообращение и улучшает метаболические процессы в клетках некоторых органов. Это биологически активное вещество производится из теофиллина путем введения аминоалкильной цепочки (этот процесс осуществляют ступенчато) с последующим получением соли с никотиновой кислотой.

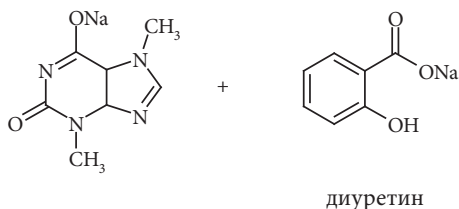




Изомер теофиллина — **теобромин** — синтезируют метилированием ксантина диметилсульфатом в присутствии гидроксида калия и метанола при 60–70 °С.

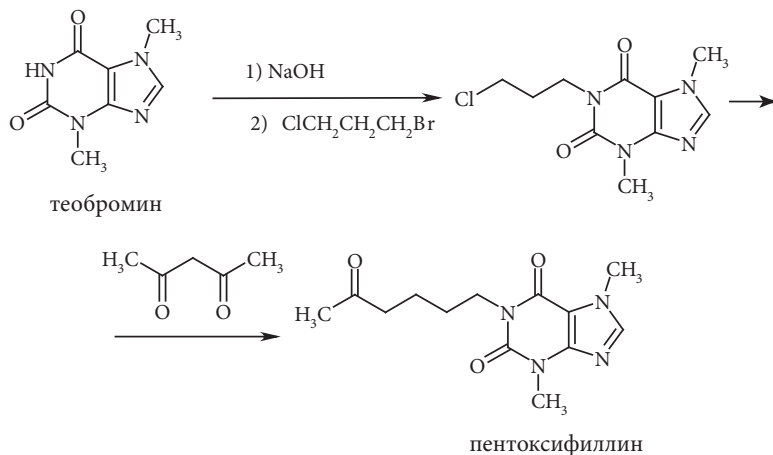


В медицине теобромин применяется при бронхолегочных заболеваниях. Также используют двойную соль теобромину с салициловокислым натрием, известную под названием **диуретин**.



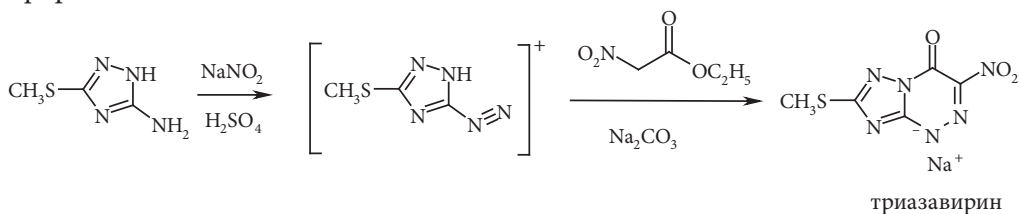
**Пентоксифиллин** (Трентал) — 3,7-дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1Н-пурин-2,6-дион — тормозит агрегацию тромбоцитов, оказывает сосудорасширяющее действие, способствует улучшению снабжения тканей кислородом. Это биологически активное вещество применяют при сосудистых патологиях, атеросклерозе, ишемических состояниях. Синтез пентоксифиллина из теобромину проводят в две стадии: сначала натриевую соль теобромину алкилируют

1-хлор-3-бромпропаном, затем в присутствии поташа полученный интермедиат подвергают взаимодействию с ацетилацетоном.

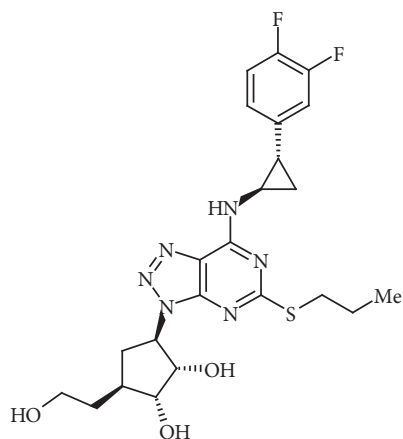


#### 4.6. Производные азолазинов

**Триазавирин** — натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазин-7-она дигидрат — разработанное в России противовирусное биологически активное вещество прямого действия семейства азолазинов, эффективное против вирусов 15 видов гриппа включая вирус А/Н1N1 (свиного гриппа) и H5N1 (птичьего гриппа) на любой стадии болезни. Синтез триазавирина осуществляют диазотированием 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола и реакцией азосочетания образовавшейся диазониевой соли с нитроуксусным эфиром.

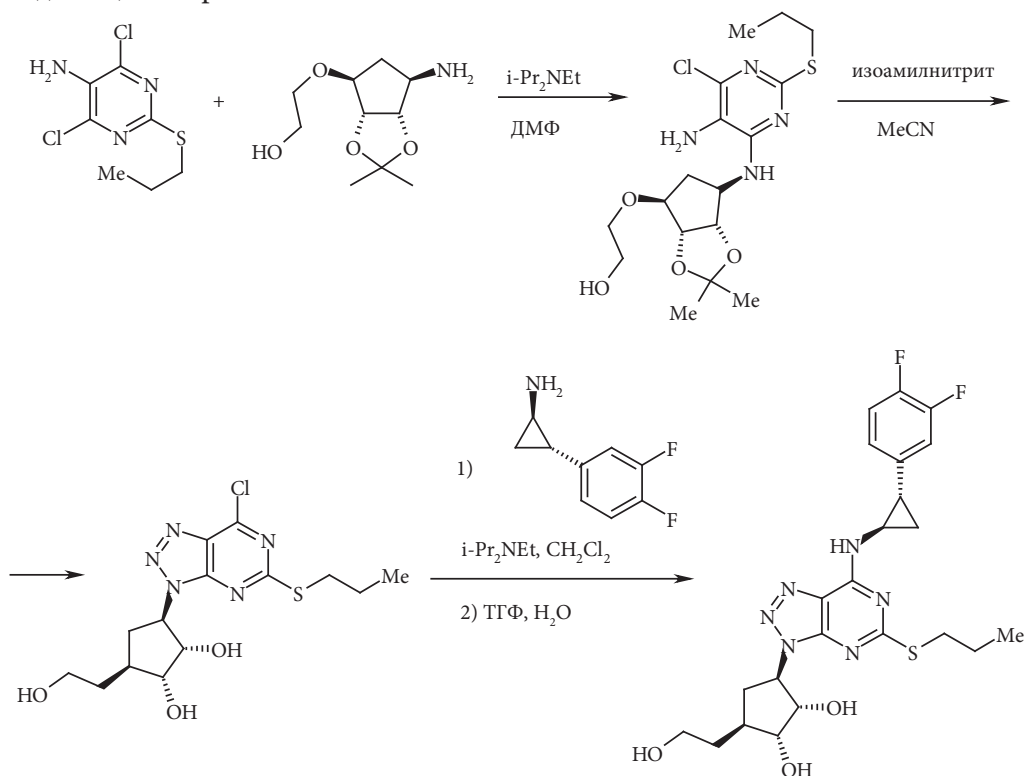


**Тикагрелор** — (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{7-[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил}-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол — антиагрегантное биологически активное вещество, представитель химического класса цикlopентилтриазолопиримидинов. Является селективным и обратимым антагонистом P2Y<sub>12</sub>-рецептора к аденозиндифосфату (АДФ), способен предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов.

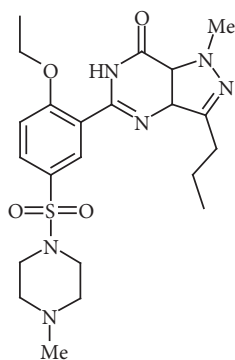


тикагрелор

Синтез тикагрелора осуществляют замещением атома хлора в положении 4 2-пропилтио-4,6-дихлор-5-аминопиримидина на производное цикlopентиламина. Аминогруппу в полученном интермедиате диазотируют, далее происходит замыкание триазольного цикла и, наконец, замещение атома хлора на производное циклопропиламина.

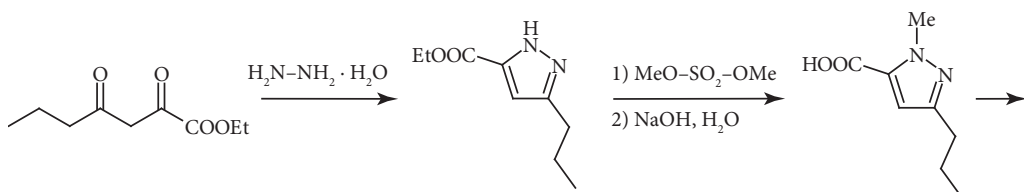


**Силденафил** (Viagra) — 1-{{3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1H-пиразоло[4,3-*a*]пиримидин-5-ил)-4-этоксифенил}сульфонил}пиперазин — производное пиразоло[4,3-*a*]пиримидина — используется при эректильной дисфункции. Наиболее популярной лекарственной формой является силденафила цитрат. Первоначально силденафил разрабатывался для лечения больных со стенокардией и гипертензией, но клинические испытания показали, что сосудорасширяющий эффект в наибольшей степени проявляется в пещеристых телах.

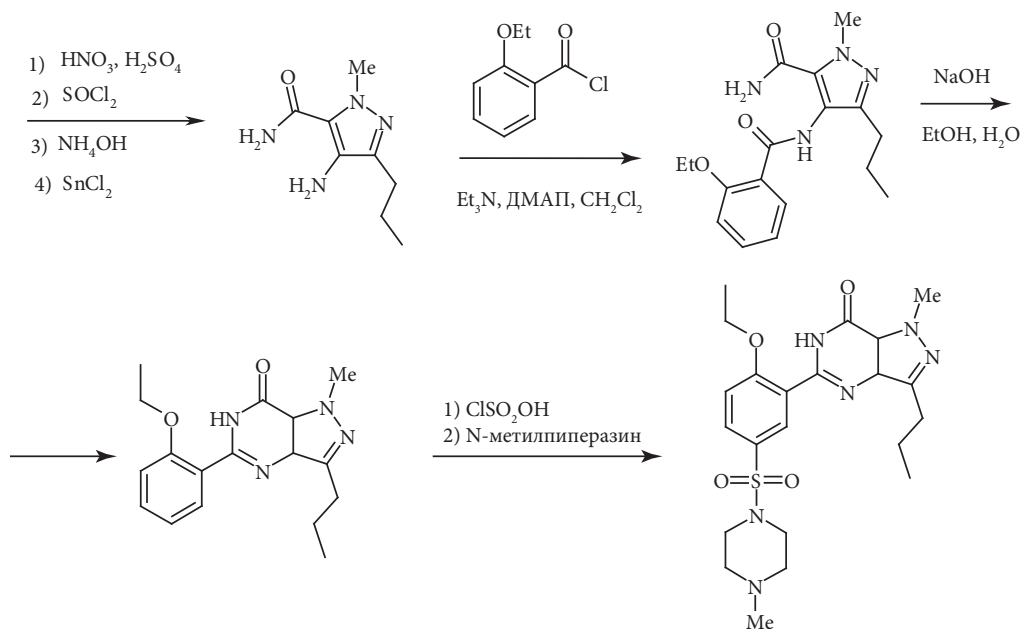


силденафил

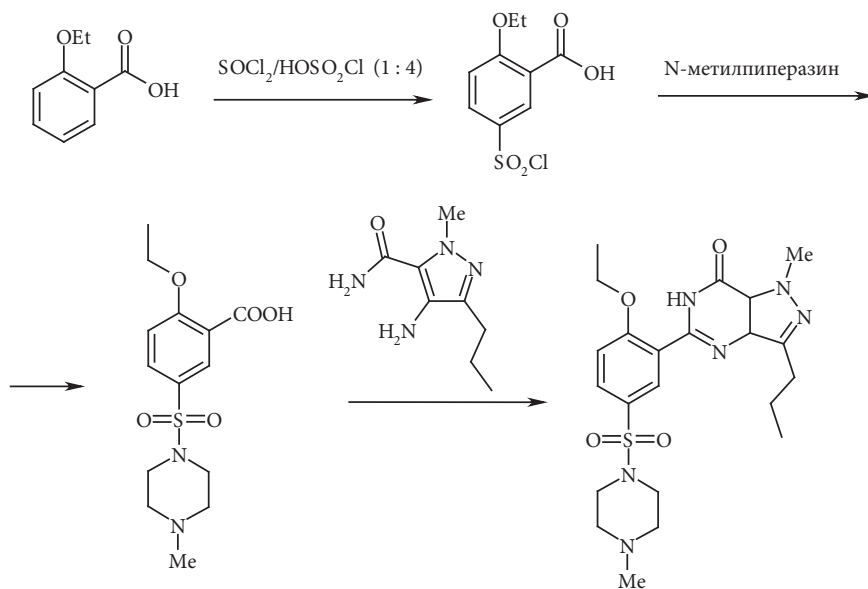
Первый синтез силденафила был основан на использовании 3-пропил-5-этоксикарбонилпиразола, который подвергался региоселективному N-метилированию и гидролизу до карбоновой кислоты<sup>12</sup>. В результате процессов нитрования, превращения карбоксильной группы в карбоксаמידную (через образование хлорангидрида) и восстановления был получен 1-метил-3-пропил-4-аминопиразол-5-карбоксаמיד. Обработка 2-этоксibenзоилхлоридом и последующая циклизация в щелочной среде приводят к аннелированию пиридинового фрагмента. Далее осуществляются сульфохлорирование в положение 5' арильного фрагмента и замещение атома хлора на остаток метилпиперазина.



<sup>12</sup> См.: Sildenafil (Viagra<sup>TM</sup>), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction / N. K. Terrett, A. S. Bell, D. Brown, P. Ellis // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. Vol. 6. P. 1819–1824.



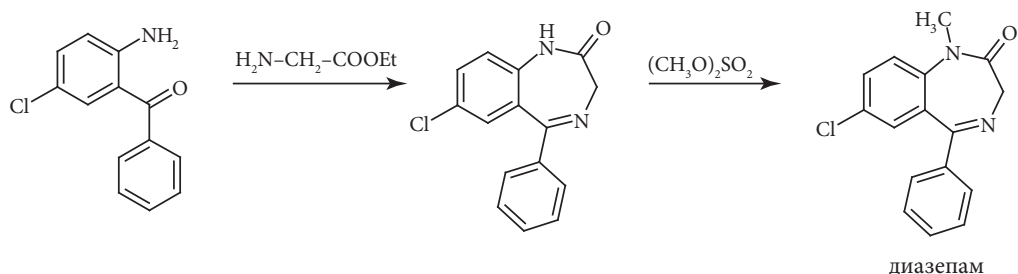
В 1997 г. фирма Pfizer запатентовала промышленный метод получения силденафила, основанный на реакции сульфохлорирования 2-этоксibenзойной кислоты, замещении атома хлора на остаток метилпиперазина и циклоконденсации образовавшегося интермедиата с 1-метил-3-пропил-4-аминопиразол-5-карбоксамидом:



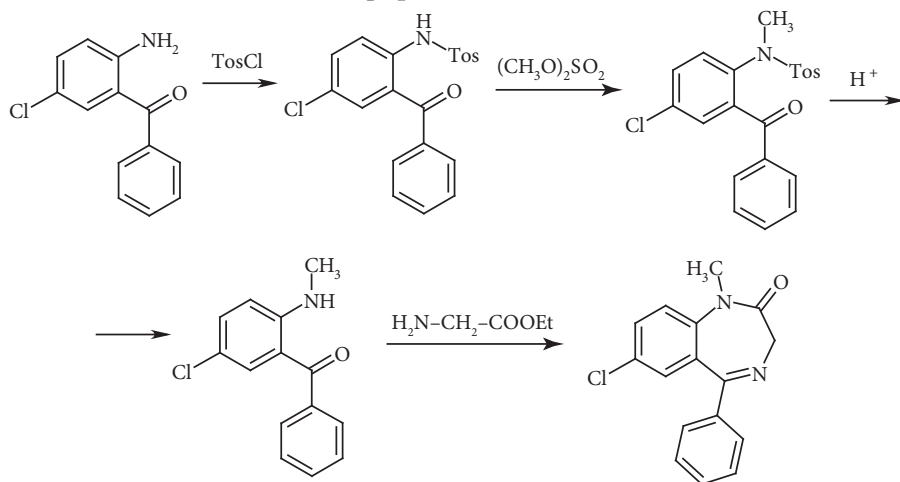
## 4.7. Производные бензодиазепинов

**Диазепам** — 7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он — оказывает седативный, снотворный, противотревожный, противосудорожный, миорелаксирующий (расслабляющий) и амнестический эффекты. Усиливает действие снотворных, наркотических, нейролептических, анальгетических препаратов, алкоголя. Прием диазепама в течение длительного времени может привести к зависимости от препарата.

Синтезировать диазепам можно из 2-амино-5-хлорбензофенона несколькими способами. Наиболее короткий способ заключается в циклоконденсации с этиловым эфиром глицина и метилировании по атому азота действием диметилсульфата.

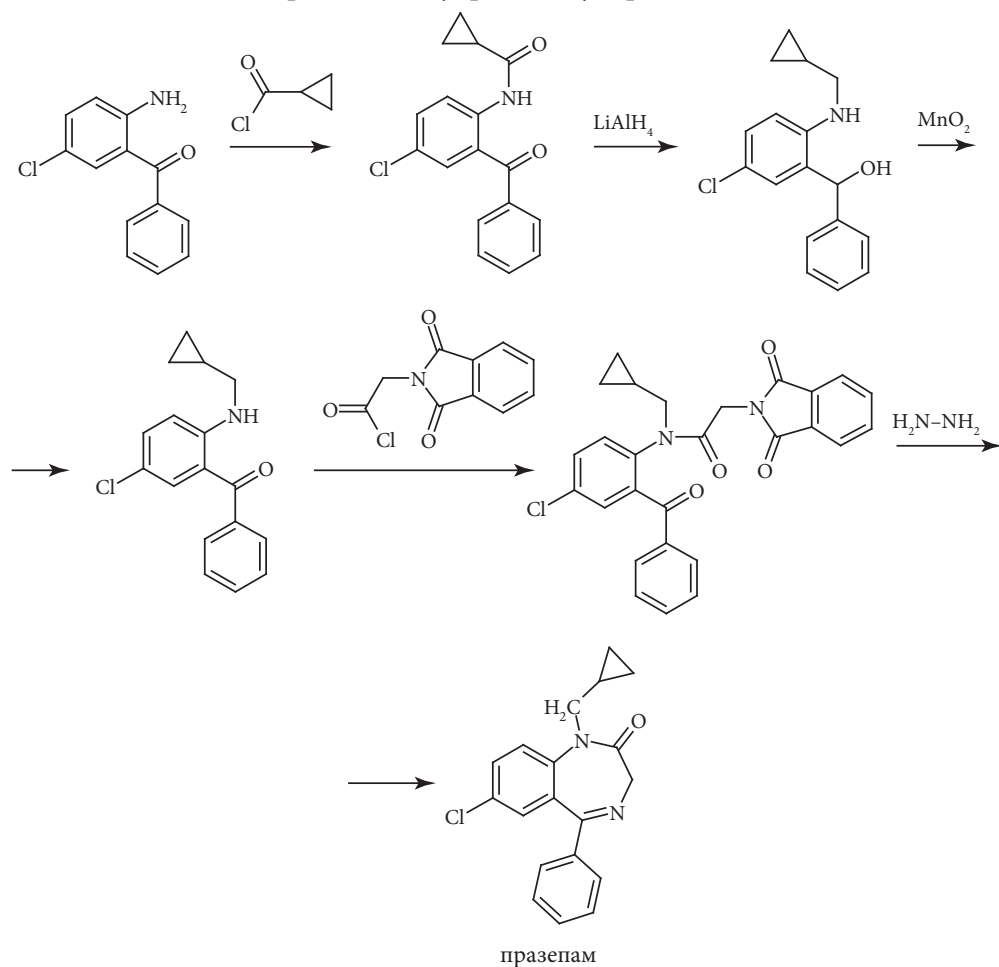


По второму способу сначала осуществляют метилирование по атому азота (после введения тозилъной защиты), затем гидролиз в кислой среде и, наконец, циклоконденсацию с этиловым эфиром глицина.



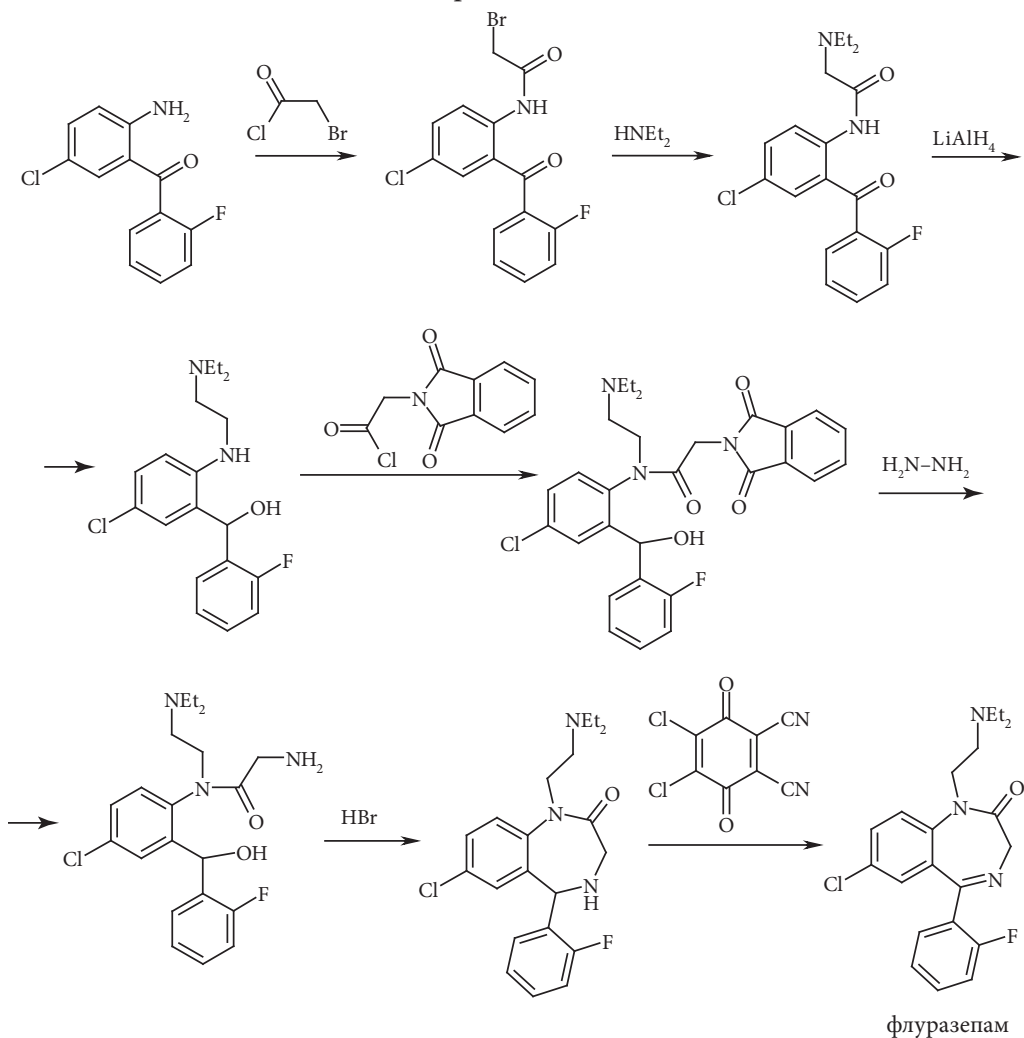
**Празепам** — 7-хлор-1-(циклопропилметил)-1,3-дигидро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он — транквилизатор, оказывает успокаивающее действие, устраняет чувство напряжения, тревоги, способствует улучшению самочув-

ствия и настроения. Для синтеза празепама 2-амино-5-хлорбензофенон подвергают ацилированию хлорангидридом циклопропанкарбоновой кислоты, далее проводят восстановление двух карбонильных групп, затем — окисление бензгидрольного фрагмента диоксидом марганца. Завершают процесс ацилирование хлорангидридом фталимидоуксусной кислоты, удаление фталимидной защиты действием гидразина и внутримолекулярная циклизация.



**Флуразепам** — 7-хлор-1-[2-(диэтиламино)этил]-5-(2-фторфенил)-1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-он — миорелаксирующее, противосудорожное, снотворное, транквилизирующее биологически активное вещество. Оно возбуждает бензодиазепиновые рецепторы и усиливает ГАМК-ергические межнейронные контакты, сокращает период засыпания, уменьшает число пробуждений. Синтезируют флуразепам из 2-амино-5-хлор-2'-фторбензофенона: сначала проводят ацилирование хлорангидридом бромуксусной кислоты и замещение брома на диэтиламиногруппу, затем восстановление двух карбонильных

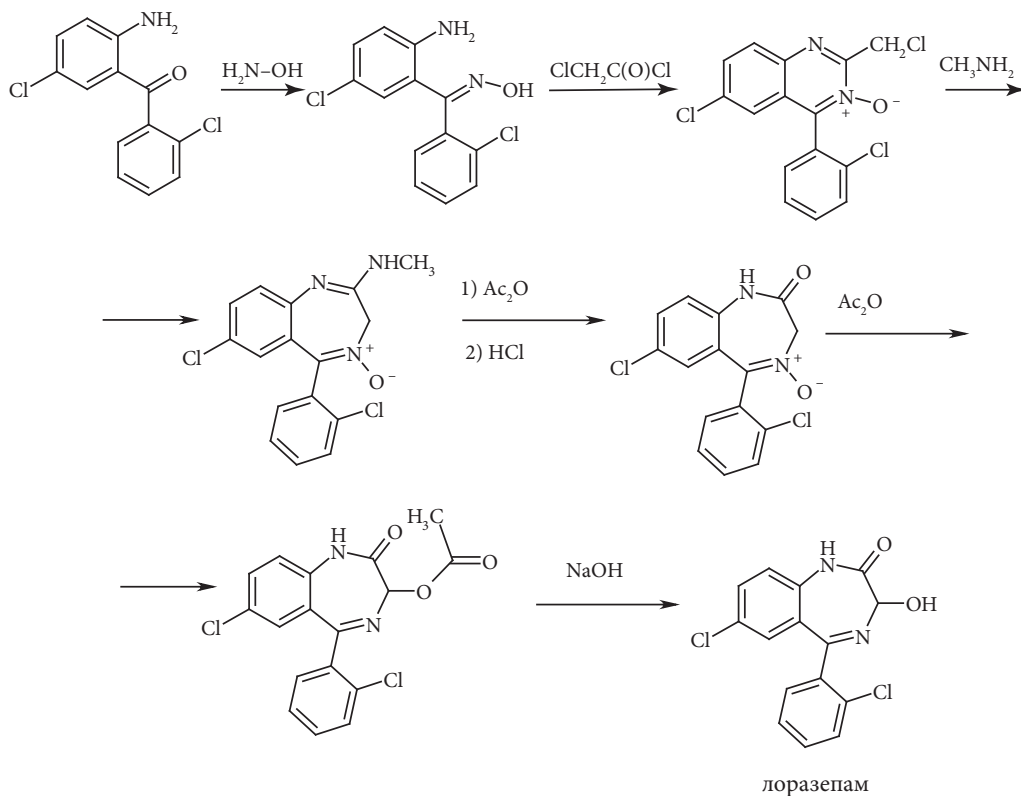
групп литийалюминийгидридом и ацилирование аминогруппы хлорангидридом фталимидоуксусной кислоты. После удаления фталимидной защиты гидразин-гидратом осуществляют внутримолекулярную циклизацию под действием бромисто-водородной кислоты. На последней стадии реализуют окисление по связи N4–C5 с помощью дихлордицианобензохинона.



**Лоразепам** — 7-хлор-4-(*o*-хлорфенил)-1,3-дигидро-3-гидрокси-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он — обладает выраженной транквилизирующей активностью. Синтез осуществляют реакцией 2-амино-2',5-дихлорбензофенона с гидроксил-амином, конденсацией полученного оксима с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в производное хиназолина, перегруппировкой под действием метил-амина с расширением цикла. Далее следуют ацилирование уксусным ангидридом

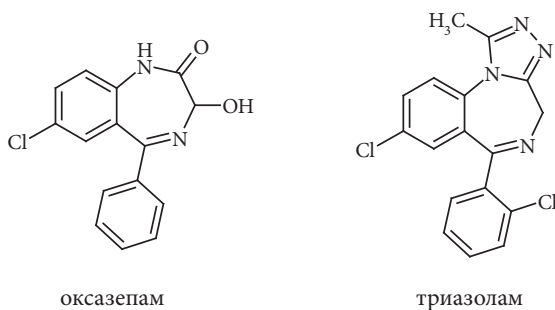


по вторичному атому азота, гидролиз соляной кислотой, перегруппировка Полонского под действием уксусного ангидрида и гидролиз сложноэфирной группы.



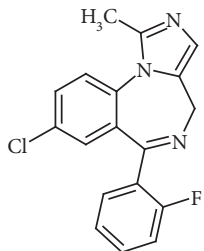
**Оксазепам** оказывает менее резкое действие, чем диазепам, и несколько менее токсичен.

**Триазолам** — производное триазоло[4,3-*a*][1,4]бензодиазепаина — оказывает выраженный снотворный эффект.

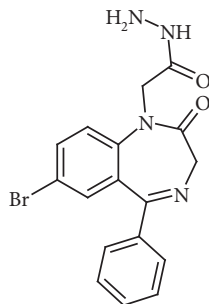


**Мидазолам** применяют в случае острых припадков, умеренно тяжелой бессонницы, для стимулирования седации перед проведением медицинских процедур.

**Гидазепам** — транквилизатор, оказывающий анксиолитическое и противосудорожное действие. Отличается от других бензодиазепиновых (и небензодиазепиновых) транквилизаторов наличием активирующего эффекта, а снотворный и мышечно-расслабляющий эффекты у него выражены слабо.



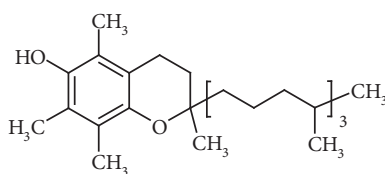
мидазолам



гидазепам

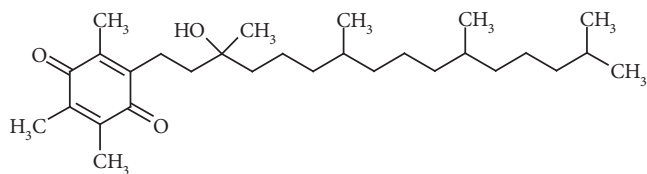
## 5. ПРОИЗВОДНЫЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

В 1922 г. Г. Эванс и А. Бишо открыли жирорастворимый витамин, названный ими **токоферолом** (дословно — способствующий родам). Позднее он стал известен как витамин Е. Имеются три группы токоферолов — производных хромана, различающихся по степени метилирования хроманового ядра и биологической активности:  $\alpha$ -токоферол, или 5,7,8-триметилтокол;  $\beta$ -токоферол, или 5,8-диметилтокол; и  $\gamma$ -токоферол, или 5-монометилтокол. Наибольшей биологической активностью обладает  $\alpha$ -токоферол, активность  $\beta$ -токоферола почти вдвое меньше.



$\alpha$ -токоферол

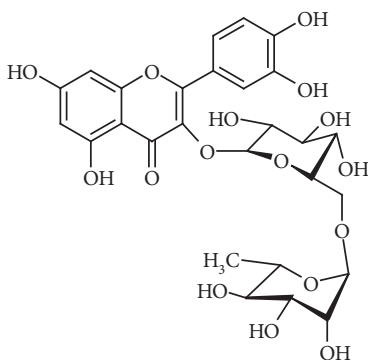
Механизм действия витамина Е в первую очередь связан с антиоксидантными свойствами. Предотвращая процесс пероксидного окисления липидов, этот витамин поддерживает целостность биологических мембран, структурным компонентом которых он является, реагируя с пероксидными радикалами липидов, при этом токоферолы, окисляясь до токоферилхинона, обрывают цепи окисления.



α-токоферилхинон

Дефицит витамина Е приводит к нарушениям эмбриогенеза и репродуктивных органов, является причиной дегенерации спинного мозга и легочной дистрофии. Токоферолы в большом количестве содержатся в растительных и животных маслах, пшенице, моркови, яйцах и молоке.

Витамин Р представляет собой группу биофлавоноидов, нормализующих проницаемость сосудов, т. е. обладающих сходным с витамином С биологическим действием. Один из этих биофлавоноидов был впервые выделен А. Сент-Дьерди в 1936 г. из кожуры лимона и получил название **рутин**. Другие биофлавоноиды (геспердин, кумарины, антоцианы), как и рутин, являются производными флавона.



рутин

Подобно аскорбиновой кислоте биофлавоноиды участвуют в регуляции синтеза коллагена. Они ингибируют фермент гиалуронидазу, что приводит к стабилизации межклеточной соединительной ткани и стенок сосудов. Дефицит витамина Р вызывает в организме такие нарушения, как ломкость сосудов, мелкие внутрикожные кровоизлияния, кровоточивость десен. Гиповитаминоз сопровождается мышечными болями, общей слабостью и быстрой утомляемостью.

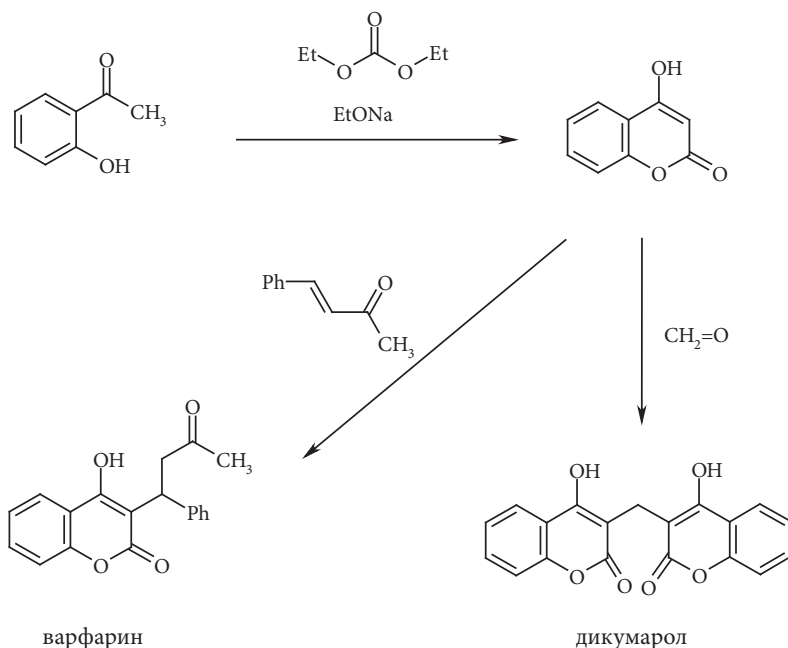
Биофлавоноиды содержатся только в растительных клетках (продукты с высоким содержанием рутина — шиповник, апельсины, лимоны, виноград, клюква, морковь, петрушка).

Способность **дикумарола** и **варфарина** снижать свертываемость крови широко используют для лечения болезней, характеризующихся повышенной

ее свертываемостью. При коронарных тромбозах и тромбофлебитах оба эти препарата способствуют разжижению сгустков крови.

Дикумарол — антикоагулянт непрямого действия. В организме человека он снижает способность крови к свертыванию, благодаря чему может предупреждать образование в сосудах тромбов или задерживать их рост. По механизму действия дикумарол — антагонист витамина К, тормозящий биосинтез факторов свертывания II (протромбин), VII (проконвертин) и др. На свертывание крови при смешивании с ней вне организма дикумарол не влияет.

Синтез дикумарола и варфарина основан на использовании *o*-гидроксиацетофенона, который под действием диэтилкарбамата в присутствии этиоксид натрия превращается в 4-гидроксикумарин. Для получения варфарина 4-гидроксикумарин конденсируют с бензальацетоном, для получения дикумарола — с формальдегидом.



В 1921 г. было обнаружено, что коровы, которые ели заплесневелый силос из донника (сладкого клевера), умирали от кровопотери. Повреждение и гибель стеблей клевера под воздействием грибов объясняются наличием антикоагулянта только в испорченном силосе; дикумарол считается продуктом брожения и микотоксином. Позже был создан синтетический аналог дикумарола — варфарин, мощный антикоагулянт, который с 1948 г. использовался в составе яда для грызунов. В 1978 г. установлено, что варфарин ингибирует фермент эпиксид редуктазу и, следовательно, нарушает метаболизм витамина К. Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух активных

энантиомеров — *R*- и *S*-форм, каждая из которых выводится из организма разными путями. *S*-варфарин в пять раз сильнее *R*-изомера в отношении антагонизма к витамину К. Назначают варфарин пациентам с повышенной склонностью к тромбозам, для первичной профилактики лицам, имеющим риск тромбоза или эмболии, либо в качестве вторичной профилактики (предотвращения последующих эпизодов) лицам, у которых тромб уже образовывался.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

*Вартанян, Р. С.* Синтез основных лекарственных средств / Р. С. Вартанян. — М. : Мед. информ. агентство, 2005. — 848 с.

*Мокрушин, В. С.* Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных средств / В. С. Мокрушин, Г. А. Вавилов. — СПб. : Проспект науки, 2009. — 496 с.

*Носова, Э. В.* Химия гетероциклических биологически активных веществ : учеб. пособие / Э. В. Носова. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2014. — 204 с.

*Органическая химия* : учеб. для вузов. В 2 кн. Кн. 2. Специальный курс / Н. А. Тюкавкина, С. Э. Зурабян, В. Л. Белобородов [и др.] ; под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М. : Дрофа, 2008. — 591 с.

*Проценко, Л. Д.* Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов : справочник / Л. Д. Проценко, З. П. Булкина. — Киев : Наук. думка, 1985. — 268 с.

*Триазавирин* — противовирусный препарат нового поколения / К. В. Кожихова, М. А. Миронов, М. Н. Иванцова, М. И. Токарева, В. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин ; Ин-т органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. — Екатеринбург, 2016. 257 с.

*Уломский, Е. Н.* Противовирусные органические соединения: учеб. пособие / Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин ; [науч. ред. В. Н. Чарушин]. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2017. — 92 с.

*Чарушин, В. Н.* Фторхинолоны: синтез и применение / В. Н. Чарушин, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, О. Н. Чупахин. — М. : Физматлит, 2013. — 320 с.

*Patrick, G. L.* An Introduction to Medicinal Chemistry / G. L. Patrick. — Oxford University Press, 2013. — 789 p.

*Vardanyan, R. S.* Synthesis of Essential Drugs / R. S. Vardanyan, V. J. Hruby. — Elsevier, 2006. 617 p.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

От автора.....	3
Введение.....	5
<b>1. Биологически активные вещества — производные пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом.....</b>	<b>9</b>
1.1. Производные фурана.....	9
1.2. Производные пиррола.....	14
1.3. Производные тиафена.....	22
1.4. Производные индола.....	29
<b>2. Биологически активные вещества — производные шестичленных гетероциклических соединений.....</b>	<b>39</b>
2.1. Производные пиридина.....	39
2.1.1. Производные никотиновой кислоты.....	39
2.1.2. Производные изоникотиновой кислоты.....	40
2.1.3. Производные пиперидина.....	47
2.1.4. Производные тропана.....	53
2.2. Производные хинолина.....	56
2.2.1. Соединения с противомаларийной активностью.....	56
2.2.2. Производные 8-оксихинолина.....	60
2.2.3. Производные фторхинолового ряда.....	61
2.3. Производные диазинов.....	71
2.3.1. Производные пиридазина и пиазина.....	71
2.3.2. Производные пиримидина.....	73
2.4. Производные триазина.....	85
<b>3. Биологически активные вещества — производные азолов.....</b>	<b>87</b>
3.1. Производные оксазола и изоксазола.....	87
3.2. Производные пиразола.....	89



3.3. Производные имидазола.....	92
3.4. Производные тиазола.....	94
3.5. Производные тиадиазола.....	96
3.6. Соединения с противогрибковой активностью.....	97
3.7. Другие пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами.....	98
<b>4. Бигицические гетероциклы с двумя и более гетероатомами.....</b>	<b>102</b>
4.1. Производные бензимидазола.....	102
4.2. Производные бензодиазинов.....	105
4.2.1. Производные циннолина и хиноксалина.....	105
4.2.2. Производные хиназолина.....	106
4.3. Производные бензотиазина, фенотиазина, бензотиадиазина, бензотриазина.....	109
4.4. Производные птеридина.....	113
4.5. Производные пуринов.....	117
4.6. Производные азолазинов.....	128
4.7. Производные бензодиазепинов.....	131
<b>5. Производные шестичленных кислородсодержащих гетероциклов.....</b>	<b>137</b>
<b>Рекомендуемая литература.....</b>	<b>141</b>

*Учебное издание*

Носова Эмилия Владимировна

# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Учебное пособие

Заведующий редакцией *М. А. Овечкина*

Редактор *Е. И. Маркина*

Корректор *Е. И. Маркина*

Компьютерная верстка *В. К. Матвеев*

Подписано в печать 26.04.2019 г. Формат 70 × 100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Бумага офсетная. Цифровая печать. Усл. печ. л. 11,61.

Уч.-изд. л. 8,2. Тираж 40 экз. Заказ 50.

Издательство Уральского университета

Редакционно-издательский отдел ИПЦ УрФУ

620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4

Тел.: +7 (343) 389-94-79, 350-43-28

E-mail: [rio.marina.ovechkina@mail.ru](mailto:rio.marina.ovechkina@mail.ru)

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ

620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4

Тел.: +7 (343) 358-93-06, 350-58-20, 350-90-13

Факс: +7 (343) 358-93-06

<http://print.urfu.ru>



